Über die Darstellung und Umsetzungen von 3,5-disubstituierten 2-Aminothiophenen

---

von

Achim Klau

aus Niederwiesenthal/Schles.

1964

106 m 46

Über die Darstellung und Umsetzungen von 3,5-disubstituierten 2-Aminothiophenen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
A c h i m K l a u
aus Niederwiesenthal / Schles.

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1964
Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. Behrens
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelmann
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Prof. Dr. H. Fießelmann
danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und
für die wertvolle Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Zusammenfassung	1
Theoretischer Teil	3
A.) Darstellung von 2-Aminothiophenen	3
I.) Bisher beschriebene Methoden zur Darstellung von 2-Aminothiophenen bzw. 2-Acetylaminothiophenen	3
1.) 2-Aminothiophene	3
2.) 2-Acetylaminothiophene	5
II.) Umsetzungen von γ-Ketonitrilen zu 2-Aminothiophenhydrochloriden	6
1.) Hinweise zur Darstellung von γ-Ketonitrilen	6
2.) Reaktionsmechanismus	8
3.) Beschreibung der Umsetzungen von γ-Ketonitrilen mit H_2S und HCl	9
Tabelle I: 3,5-Disubstituierte 2-Aminothiophene bzw. Hydrochloride	11
B.) Umsetzungen mit 2-Aminothiophenen	13
I.) Allgemeines	13
II.) Verseifung der 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester	14
Tabelle II: 5-Substituierte 2-Aminothiophencarbonsäuren-(3)	14
Tabelle III: 5-Substituierte 2-Formylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester	14
III.) Darstellung der N-Acylaminothiophene	15
1.) 2-Formylaminothiophene	15
2.) 2-Acetylaminothiophene	15
Tabelle IV: 3,5-Disubstituierte 2-Acetylaminothiophene	16
3.) 2-Benzoylaminothiophene	16
Tabelle V: 3,5-Disubstituierte 2-Benzoylaminothiophene	17
Tabelle VI: 3,5-Disubstituierte 2-Benzalaminothiophene	17
IV.) 2-Benzalaminothiophene	18
V.) Diazotierung der 2-Aminothiophene	18
1.) Kupplung zu Azofarbstoffen	18
Tabelle VII: Azofarbstoffe	19
2.) Reduktion mit unterphosphoriger Säure	21
Tabelle VIII: Reduktionsprodukte der aus 2-Aminothiophenen hergestellten Diazoniumsalzen	21

Seite

3.) Anwendung der Sandmeyer-Reaktion auf unsere 2-Aminothiophene 22

VI.) Umsetzung der 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester mit Amiden zu Thieno[2,3-d]pyrimidonen 22

Tabelle IX: 6-Substituierte Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 23

Tabelle X: 6-Substituierte 2,4-Dioxothieno[2,3-d]pyrimidine 24

VII.) Darstellung von 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen 26

Tabelle XI: 2,6-Disubstituierte 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-one 27

C.) Umsetzungen mit N-Acylaminothiophenen 28

I.) Darstellung von 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amiden und Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen 28

Tabelle XII: 5-Substituierte 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amide 29

Tabelle XIII: 2,6-Disubstituierte Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 30

II.) Darstellung von 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydraziden und 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen. 31

1.) Allgemeines 31

Tabelle XIV: 5-Substituierte 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydrazide 32

2.) Eigenschaften der Säurehydrazide 33

Tabelle XV: Derivate der 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydrazide 33

Tabelle XVI: 2,6-Disubstituierte 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 34

3.) Eigenschaften der 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 35

Tabelle XVII: 2,6-Disubstituierte 3-Benzalaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 35

III.) Darstellung von Thieno[2,3-c]isochinolinen 36

Tabelle XVIII: 2,5-Disubstituierte Thieno[2,3-c]isochinoline 37

Experimenteller Teil 39

A.) Ausgangsprodukte 39

Acetonylcyanessigsäuremethylester 39

Phenacylcyanessigsäuremethylester 39

2-Phenyl-3-acetylpropionitril 39

2-Phenyl-3-benzoylpropionitril 40

Seite

B.) Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen 40

2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (I) 40

2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (II) 41

2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) 41

2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) 42

2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V) 42

1,1,2-Tricarbomethoxybutanon-(3) (VI) 43

2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (VII) 43

2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII) 44

2-Formylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (IX) 45

2-Formylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (X) 45

2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XI) 46

2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XII) 46

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (XIII) 46

2-Acetylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (XIV) 47

2-Acetylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XV) 47

2-Acetylamino-3,5-diphenylthiophen (XVI) 48

2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XVII) 48

2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XVIII) 49

2-Benzoylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XIX) 49

2-Benzoylamino-3,5-diphenylthiophen (XX) 50

2-(4'-Nitro-)-benzalamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XXI) 50

2-Benzalamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XXII) 50

2-Benzalamino-3,5-diphenylthiophen (XXIII) 51

3-Carbomethoxy-5-methylthiophen-(2<azo>1)-2-hydroxynaphthalin (XXIV) 51

3-Phenyl-5-methylthiophen-(2<azo>1)-2-hydroxynaphthalin (XXV) 52

3,5-Diphenylthiophen-(2<azo>1)-2-hydroxynaphthalin (XXVI) 53

5-Methylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (XXVII) 53

2,4-Diphenylthiophen (XXVIII) 54

6-Methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXIX) 55

6-Phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXX) 56

4-Chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXI) 56

Seite

2,4-Dioxo-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXII) 56

2,4-Dioxo-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXIII) 57

1,3,6-Trimethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin (XXXIV) 57

1,3-Dimethyl-6-phenyl-2,4-dioxothieno[2,3-d] pyrimidin (XXXV) 58

2-Mercapto-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXXVI) 58

2-Methylmercapto-3,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXXVII) 58

2,6-Dimethyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XL) 59

2-Phenyl-6-methyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLI) 59

2-Methyl-6-phenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLII) 60

2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLIII) 60

5,5'-Diphenyl-2,2'-dithienylamin (XLIV) 61

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLV) 61

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVI) 62

2-Acetylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVII) 63

2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVIII) 63

2,6-Dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XLIX) 64

2-Phenyl-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (L) 65

2-Methyl-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LI) 66

2-Styryl-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LII) 66

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIII) 66

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIV) 67

2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LV) 68

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVI) 69

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVII) 69

2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVIII) 70

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-benzalhydrazid (LIX) 70

Seite

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-benzalhydrazid (LX) 71

3-Amino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXI) 71

2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII) 72

2-Methyl-3-amino-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIII) 73

2,6-Dimethyl-3-acetylaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIV) 73

2,6-Dimethyl-3-dibenzoylaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXV) 74

Pikrat des 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ons (LXVI) 74

3-Benzalamino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXVII) 75

2,6-Dimethyl-3-benzalaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXVIII) 75

2-Methyl-3-benzalamino-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIX) 76

2,5-Dimethylthieno[2,3-c]isochinolin (LXX) 76

2-Methyl-5-phenylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXI) 77

2-Phenyl-5-methylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXII) 77

2,5-Diphenylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXIII) 78

Literaturverzeichnis 80

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit werden aus einfach zugänglichen β-Ketonitrilen wie Acetonylcyanessigester, Phenacylcyanessigester, 2-Phenyl-3-acetyl- bzw.-3-benzoylpropionitril durch Umsetzung mit Schwefelwasserstoff und Chlorwasserstoff in absolut alkoholischer Lösung bei 0° 2-Aminothiophenhydrochloride bzw. 2-Aminothiophene wie 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methyl(phenyl)thiophen und 2-Amino-3-phenyl-5-methyl (phenyl)thiophenhydrochlorid in guten Ausbeuten dargestellt.

Die 2-Aminothiophene lassen sich zu N-Acylderivaten und mit Benzaldehyd zu Schiffschen Basen umsetzen. Sie können diazotiert und mit ß-Naphthol zu roten Farbstoffen gekuppelt werden. Die Diazoniumsalze werden durch unterphosphorige Säure reduziert. Ein Austausch der Aminogruppe gegen Halogen gelingt nicht.

Die 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester können verseift werden. Aus der 2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) erhält man durch Decarboxylierung in Eisessig das entsprechende Dithienylamin. Aus den 2-Aminothiophencarbonsäuren-(3) sind mit Essigsäureanhydrid die 2-Acetylaminothiophencarbonsäuren-(3) zugänglich. Durch längeres Erhitzen mit Essigsäureanhydrid gelangt man zu 2-Methyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen. Bei der Benzoylierung erhält man 2-Phenyl-4H-Thieno[2,3-d] [1,3]oxazin-4-one. Die 2-Benzoylaminothiophencarbonsäuren-(3) lassen sich auch in der Kälte nicht fassen. Die 4H-Thieno [2,3-d][1,3]oxazin-4-one sind unbeständig gegen Alkalieinfluß: durch Einwirkung von Lauge wird die zugrunde liegende Säure zurückerhalten, mit Ammoniak entstehen 2-N-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amide, mit Hydrazinhydrat die entsprechenden Hydrazide.

Unsere 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester reagieren nicht mit Chlor- oder Bromessigester, ebenso sind die Versuche, die Ester mit Ammoniak oder Hydrazinhydrat zu den entsprechenden Amiden bzw. Hydraziden umzusetzen, erfolglos geblieben.

Die Anwendung des NIEMENTOWSKI-Chinazolon-Ringschlusses auf

2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester führt mit Formamid zu Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen, mit Harnstoff in mäßigen Ausbeuten zu 2,4-Dioxothieno[2,3-d]pyrimidinen, mit Thioharnstoff nur im Falle des 5-Methylesters zum 2-Mercapto-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.

2-Acetyl- oder Benzoylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester werden mit Ammoniak zu Amiden umgesetzt. Die 2-Formylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester bilden die Aminoester zurück. Mit Natronlauge reagieren die Amide zu Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen. Versuche, die Amide dem Hofmann-Abbau zum Amin zu unterwerfen, scheitern, da der Ringschluß zum Thieno-[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on bevorzugt ist.

Unsere 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester lassen sich mit Hydrazinhydrat zur Reaktion bringen: aus den Acetylverbindungen sind 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one darstellbar; aus den Formylverbindungen entsteht nur im Falle des 5-Methylderivats in schlechter Ausbeute das entsprechende 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on neben einer beträchtlichen Menge des 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-esters, die 5-Phenylverbindung reagiert nur noch unter Rückbildung des Aminoesters. Die 2-Benzoylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester werden nur zum Hydrazid umgesetzt, der Ringschluß zum 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on gelingt nicht. Die in 3-Stellung befindliche Aminogruppe im Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on kann acetyliert, benzoyliert und mit Benzaldehyd zur Reaktion gebracht werden, mit Natriumnitrit/Salzsäure erfolgt Abspaltung der Aminogruppe zum Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on.

Aus in 3-Stellung durch die Phenylgruppe substituierten 2-Acetyl- und 2-Benzoylaminothiophenen sind durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid Derivate des Thieno[2,3-c]isochinolins zugänglich.

T h e o r e t i s c h e r T e i l .

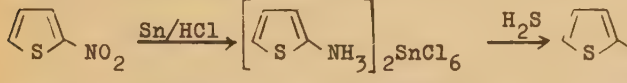
A.) Darstellung von 2-Aminothiophenen.

I.) Bisher beschriebene Methoden zur Darstellung von 2-Aminothiophenen bzw. 2-Acetylaminothiophenen.

1.) 2-Aminothiophene.

a.) Durch Reduktion von 2-Nitrothiophenen.

Das 2-Aminothiophen wurde von O.STADLER [1] aus der Nitroverbindung durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure als Hexachlorostannat und nachfolgende Fällung mit Schwefelwasserstoff als Thienylaminhydrochlorid gewonnen:

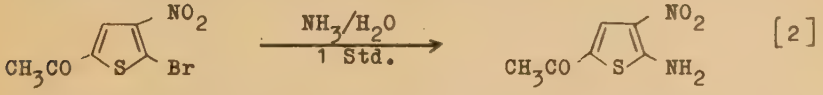


[1]

Das Verfahren wurde von W.STEINKOPF und G.LÜTZKENDORF [2] verbessert. O.DANN [3] stellte den 2-Aminothiophencarbonsäure-(5)-äthylester durch Reduktion der 2-Nitroverbindung mit aktiviertem Aluminium in feuchtem Äther dar.

b.) Aus 2-Halogenverbindungen des Thiophens mit Ammoniak.

Aufbauend auf den Arbeiten von C.HURD und K.L.KREUZ [4] haben sich besonders S.NISHIMURA und Mitarbeiter [5] mit der Aminierung von Halogenthiophenen befaßt. Sie erhielten eine ganze Reihe von 2-Aminothiophenen aus 2-Bromthiophenen in guten Ausbeuten durch ein-bis fünfstündiges Kochen mit wässrigem Ammoniak unter Rückfluß: z.B.:

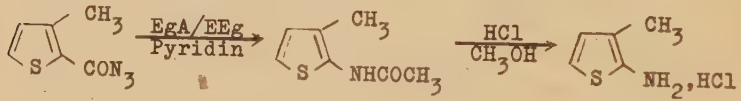


[2]

c.) Durch Hydrolyse von 2-Acetylaminothiophenen bzw. Curtius-Abbau von Thiophencarbonsäure-(2)-aziden.

TH.CURTIUS und H.THYSSEN [6] versuchten, den Abbau des Thiophencarbonsäure-(2)-azides über das Urethan durchzuführen. Das Ergebnis war nicht befriedigend, da die Spaltung mit wässriger Salzsäure im Bombenrohr die Zersetzung des sicherlich vorhandenen 2-Aminothiophenhydrochlorids bewirkt

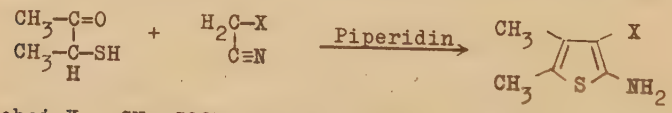
hatte. Auch B.R.BAKER und Mitarbeiter [7] gelang es nicht, aus 3-Carboxythiophencarbonsäure-(2)-azid durch Kochen mit 1n-Salzsäure in Methanol das entsprechende Aminothiophenhydrochlorid zu erhalten. Ebenso waren die Versuche von P. CHABRIER und Mitarbeiter [8], 2-Acetylaminothiophene durch Spaltung mit wässriger Salzsäure in 2-Aminothiophene überzuführen, wenig erfolgreich. Erst H.FIESSELMANN und M.SCHNEIDER [9][10] gelangten zu definierten 2-Aminothiophenen, indem sie die aus Thiophencarbonsäure-(2)-aziden mittels Essigsäureanhydrid/Eisessig erhaltenen N-Acetylverbindungen durch Einwirkung von Chlorwasserstoffgas in absolutem Methanol spalten konnten: z.B.:



[3]

d.) Aus α-Oxomercaptanen mit Nitrilen.

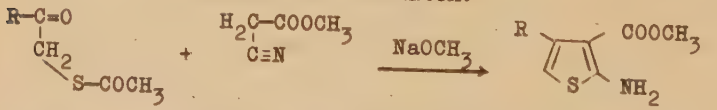
Nach K.GEWALD [11] können eine Reihe von 2-Aminothiophenen durch Reaktion von α-Oxomercaptanen mit Nitrilen, die in α-Stellung eine genügend reaktionsfähige Methylengruppe haben, unter katalytischem Einfluß eines sekundären Amins hergestellt werden: z. B.:



[4]

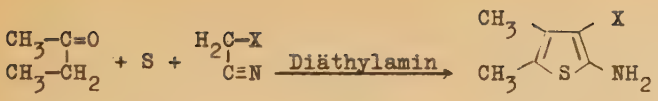
Wobei X = CN, COOR, $CONH_2$, COC_6H_5, $p\text{-}NO_2C_6H_4$

In Abwandlung dieser Synthese konnte H.FIESSELMANN und R. RIPPEL [12] 2-Aminothiophene durch Umsetzung der S-Acetylverbindungen von α-Oxomercaptanen mit Cyanessigester unter Einfluß von Natriumalkoholat erhalten:



[5]

Kürzlich wurde von K.GEWALD [13] eine neue Synthese von 2-Aminothiophenen mitgeteilt, die die Darstellung von α-Oxomercaptanen umgeht. Unter leichtem Erwärmen von Ketonen mit CH-aciden Nitrilen und Schwefel in einem sekundären Amin werden 2-Aminothiophene in guten Ausbeuten gewonnen:

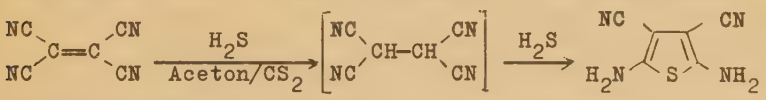


[6]

Wobei X = CN, COOR, COC_6H_5,

e.) Aus α,ß-Dicyanoderivaten mit Schwefelwasserstoff.

W.J.MIDDLETON und Mitarbeiter [14] erhielten durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Tetracyanoäthylen in Aceton und Schwefelkohlenstoff das 2,5-Diamino-3,4-dicyanthiophen:



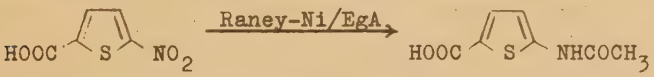
[7]

Dieser Syntheseweg dürfte aber in seiner Anwendbarkeit beschränkt sein.

2.) 2-Acetylaminothiophene.

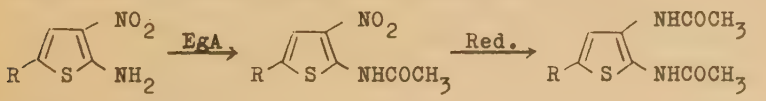
a.) Durch reduktive Acetylierung von 2-Nitrothiophenen.

Auf diesem Wege wurden von verschiedenen Autoren 2-Acetylaminothiophene hergestellt: z.B. aus der 2-Nitrothiophencarbonsäure-(5) die entsprechende 2-Acetylaminoverbindung [15]



[8]

Die gleiche Verbindung wurde auch von E.CAMPAIGNE und W.L. ARCHER [16] synthetisiert.
2-Acetylamino-3,5-diphenylthiophen ließ sich durch reduktive Acetylierung aus der entsprechenden Nitroverbindung gewinnen [17]. S.NISHIMURA und Mitarbeiter [18] stellten auf diesem Wege 2,3-Diacetylaminothiophene dar: z.B.:

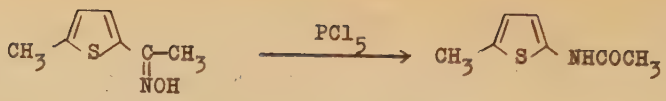


[9]

Wobei R = CH_3CO-

b.) Durch Beckmannsche Umlagerung der 2-Acetylthiophenoxime.

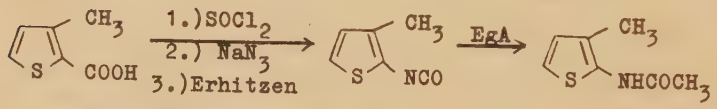
Auf diesem Wege konnten P.CHABRIER und Mitarbeiter [19] und J.CYMMERMANN-CRAIG [20] 2-Acetylaminothiophene darstellen:



[10]

c.) Aus Carbonsäureaziden.

3-Methyl-2-thenylisocyanat wurde von B.R.BAKER [7] aus der entsprechenden Säure über das Säurechlorid mit nachfolgender Umsetzung mit Natriumazid gewonnen. Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wurde die Acetylaminoverbindung hergestellt:

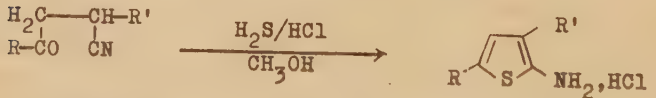


[11]

H.FIESSELMANN und M.SCHNEIDER [9)10)] erhielten 2-Acetylaminothiophene durch Kochen der entsprechenden Thiophencarbonsäure-(2)-azide mit Essigsäureanhydrid in Eisessig und Pyridin.

II.) Umsetzungen von γ-Ketonitrilen zu 2-Aminothiophenhydrochloriden.

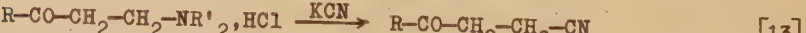
Zur gleichen Zeit wie H.FIESSELMANN und W.KEESS [21)] gelang es uns, eine Reihe weiterer γ-Ketonitrile mit Schwefelwasserstoff und Chlorwasserstoffgas in absolut alkoholischer Lösung zu 3,5-disubstituierten 2-Aminothiophenhydrochloriden umzusetzen:



[12]

1.) Hinweise zur Darstellung von γ-Ketonitrilen.

Während H.FIESSELMANN und W.KEESS [21)] γ-Ketonitrile aus Ketonmannichbasen durch Erhitzen mit Kaliumcyanid in wässriger Lösung entsprechend einer Vorschrift von E.B.KNOTT [22)] nach folgender Gleichung umgesetzt haben:



[13]

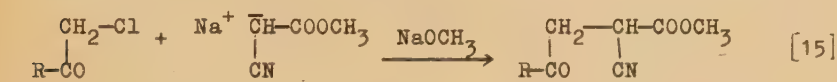
wobei R = Phenyl, p-Tolyl, Naphtyl

bedienten wir uns zweier anderer Verfahren, nämlich der

a.) Anlagerung von Blausäure an α,ß-ungesättigte Ketone:

[14]

b.) Umsetzung von α-Halogenketonen mit Natriumcyanessigester in alkoholischer Lösung:



[15]

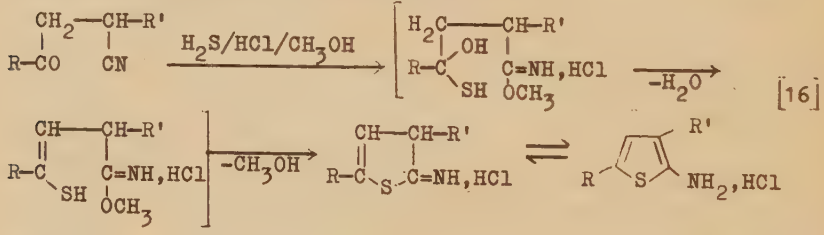
Im Falle des Benzalacetophenons (R = R' = C_6H_5 , R" = H in [14]) verlief die Anlagerung von Blausäure glatt, 2-Phenyl-3-benzoylpropionitril wurde in 80-90 %iger Ausbeute erhalten [23)24)]. Schwieriger gestalteten sich die Verhältnisse bei der Umsetzung von Benzalaceton (R = CH_3 , R' = C_6H_5 , R" = H in [14]) mit Blausäure bzw. Kaliumcyanid. Nachdem es schon E.KNOEVENAGEL [25)] und A.LAPWORTH [26)] nicht gelungen war, zu einem befriedigenden Ergebnis zu kommen, arbeiteten wir nach einer von B.E.BETTS und W. DAVY [27)] angegebenen Methode, wonach Benzalaceton in Sodalösung mit Acetoncyanhydrin erhitzt wird. Die Ausbeute betrug 48-53 % d. Th. Die Anlagerung von Kaliumcyanid an Benzalacetessigester (R = CH_3 , R' = C_6H_5 , R" = $COOCH_3$ in [14]) wurde nach Vorschriften von HUAN [28)] und S.RUHEMANN [29)] durchgeführt. Wie die genannten Autoren erhielten wir das 2-Phenyl-3-carbmethoxylävulinsäurenitril als rotes Öl, das sich weder destillieren noch kristallisieren ließ. Nachdem es nicht zum entsprechenden 2-Aminothiophen umgesetzt werden konnte, erscheint es fraglich, ob es sich um die angegebene Verbindung handelt.

Bei der Umsetzung von Chloraceton mit Natriumcyanessigester (R = CH_3 in [15]) konnten wir auf eine von T.KLOBB [30)] angegebene Arbeitsweise zurückgreifen. Allerdings gelang es uns, die Ausbeuten wesentlich zu verbessern (von 54 auf 67-85 % d. Th.), indem wir die Lösung von Na-Cyanessigester in Alkohol in eine alkoholische Lösung des α-Halogenketons eintropfen ließen.(T.KLOBB arbeitete umgekehrt.) Desgleichen war der Phenacylcyanessigester (R = C_6H_5 in [15]) auf die gleiche Art und Weise in guter Ausbeute zugänglich, nachdem

wir festgestellt hatten, daß die von I.F.THORPE [31] angegebene Methode zu keinem brauchbaren Ergebnis führte. In der Zwischenzeit konnten auch F.KORTE und K.TRAUTNER [32] die Vorschrift von T.KLOBB verbessern, indem sie das pulverige Natriumsalz des Cyanessigesters in die vorgelegte äthanolische Lösung des α-Halogenketons einrührten.

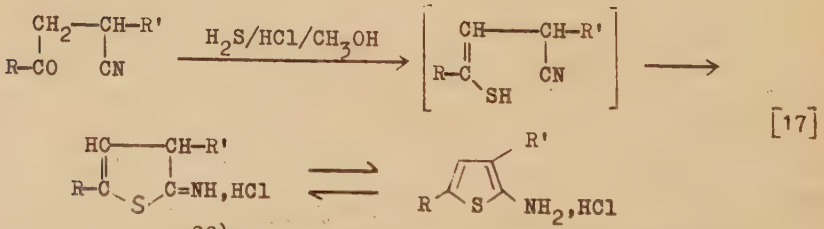
2.) Reaktionsmechanismus.

Die Deutung des Reaktionsverlaufes bei der Umsetzung von γ-Ketonitrilen zu 2-Aminothiophenhydrochloriden nach [12] dürfte schwierig sein, da sich im Molekül des γ-Ketonitrils zwei funktionelle Gruppen befinden, die unter den angewendeten Reaktionsbedingungen mit H_2S und HCl reagieren können. Zwei Möglichkeiten sind in Betracht zu ziehen, die durch folgende Gleichungen ausgedrückt werden:



[16]

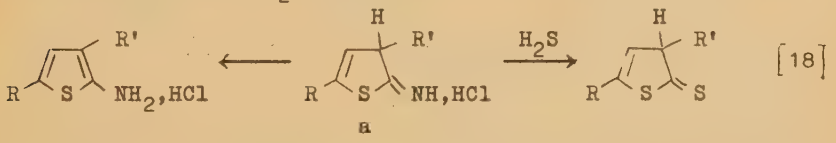
und



[17]

Wie E.B.KNOTT [22] festgestellt hat, bilden γ-Ketonitrile in alkoholischer Lösung beim Behandeln mit HCl-Gas salzsaure Imidoester (Imidate). Weiterhin ist bekannt, daß Ketone unter Einfluß von alkoholischem HCl mit H_2S zu Thioketonen reagieren können [33]. Auf diese Weise ließe sich der Reaktionsverlauf nach [16] erklären: unter gleichzeitiger Bildung des Imidats lagert sich H_2S an der Ketogruppe an, worauf unter Wasser- und Alkoholabspaltung Ringschluß zum

2-Aminothiophenhydrochlorid eintritt. Nun nimmt die Entstehung von Imidaten eine gewisse Zeit in Anspruch (von einigen Stunden bis zu einigen Tagen), wodurch es möglich erscheint, daß es nicht quantitativ zur Bildung eines Imidats kommt, sondern die Reaktion entsprechend Gleichung [17] verläuft, analog etwa der Anlagerung von Thioglykolsäure an Nitrile unter HCl-Einfluss in alkoholischer Lösung, wobei gut kristallisierende Verbindungen entstehen, die zur Identifizierung von Nitrilen verwendet werden [34]. Die Bildung eines ringförmigen Dithioesters aus der Iminoform a mit überschüssigem H_2S gemäß:



[18]

kann ausgeschlossen werden, da die Stabilisierung zum aromatischen Thiophensystems sicherlich schneller abläuft.

Die Möglichkeit, daß der Ringschluß nach [12] über ein Thioamid als Zwischenprodukt läuft, kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Thioamide bilden sich aus Nitrilen und H_2S nur in alkalischer Lösung oder unter Anwendung von Druck [35].

Die experimentelle Prüfung des Sachverhalts ist schwierig. Durch Einwirkung von HCl-Gas auf eine alkoholische Lösung von 2-Phenyl-3-benzoylpropionitril erhielten wir nach einigen Stunden einen farblosen Niederschlag, bestehend aus dem Imidat. Dieses Produkt wurde in der gleichen Lösung mit H_2S und HCl weiterbehandelt, wobei das 2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) in allerdings etwas schlechterer Ausbeute anfiel. Dieses Ergebnis würde in etwa den Verlauf nach Gleichung [16] wiedergeben. Aus den oben dargelegten Gründen muss man jedoch annehmen, daß der Reaktionsverlauf auch entsprechend Gleichung [17] verläuft.

3.) Beschreibung der Umsetzungen von γ-Ketonitrilen mit H_2S und HCl.

In abs. Alkohol gelöst wurde das γ-Ketonitril bei -10 bis

-5° zunächst mit gewaschenem und getrocknetem H_2S und dann 4-8 Stunden mit H_2S und HCl-Gas behandelt, wobei unter gelegentlicher Rotfärbung der Lösung nach einigen Stunden ein dicker weißer Kristallbrei ausfiel. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch noch 15-20 Stunden bei -5° aufbewahrt. Für die Aufarbeitung des Ansatzes boten sich folgende Möglichkeiten an:

a.) Abfiltrieren des ausgefallenen Niederschlags mit nachfolgendem Einengen des Filtrats, wodurch noch eine zusätzliche Menge des gewünschten Produkts erhalten werden konnte.

b.) Eindampfen im Vakuum bis zur Trockene und Digerieren des Rückstandes mit verdünnter Salzsäure.

c.) Eingießen des Reaktionsgemisches in Eiswasser und Absaugen des ausgefallenen Niederschlags.

Die besten Ergebnisse wurden nach a.) und b.) erzielt, das 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) ließ sich nur nach b.) isolieren, da beim Eingießen des Hydrochlorids in Wasser sofortige Hydrolyse eintrat und sich das freie Aminothiophen in schmieriger öliger Form am Boden des Gefäßes abschied. Versuche, die nach a.) oder b.) dargestellten Hydrochloride aus Isopropanol-Äther-Gemischen analog einer Vorschrift von P.CHABRIER[8] analysenrein zu gewinnen, waren erfolglos. Aus diesem Grunde verzichteten wir auf die Reindarstellung der Hydrochloride. Da unsere 2-Aminothiophene sehr schwach basisch sind, war es möglich, sie aus den Hydrochloriden durch Aufkochen mit wässrigem Methanol oder durch Erwärmen mit Natriumacetat oder Natriumbikarbonatlösung zu erhalten. Nur im Falle des 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophens gelang dies nicht: wir erhielten eine dunkelbraune Schmiere, die nicht zu reinigen war. Das wird auch durch H.FIESSELMANN und M.SCHNEIDER[10] bestätigt, die das Aminhydrochlorid III durch Curtius-Abbau aus der entsprechenden Säure dargestellt hatten. Die Daten der nach Gleichung [12] gewonnenen 2-Aminothiophene sind in Tabelle I zusammengefaßt.

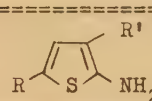
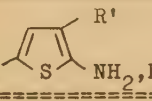
Erfolglos blieb die Umsetzung von 2-Phenyl-3-carbäthoxylävulinsäurenitril mit H_2S und HCl. In allen Fällen resultierte eine mehr oder weniger dunkelgefärbte Schmiere, aus der sich keine definierte Verbindung gewinnen ließ, weder

durch Umkristallisation noch durch Destillation. Es erhebt sich die Frage, ob die nach Gleichung [14] dargestellte Verbindung überhaupt ein γ-Ketonitril ist.

Auch der Versuch, den α-Cyan-ß-acetylbernsteinsäureester (dargestellt nach H.GAULT und L.KLEES[36]) aus α-Chloracetessigester und Natriumcyanessigester gemäss Gleichung [15]) mit H_2S und HCl zu einem 2-Aminothiophen umzusetzen, scheiterte. Stattdessen konnten wir aus dem Reaktionsgemisch ein Produkt in 35 %iger Ausbeute isolieren, das weder Stickstoff

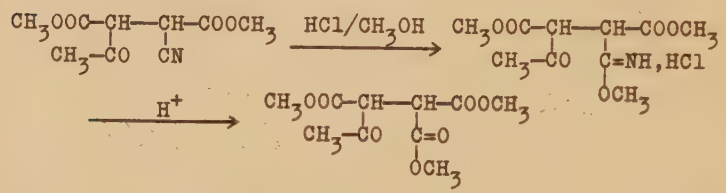
Tabelle I

3,5-Disubstituierte 2-Aminothiophene bzw. Hydrochloride.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute	Fichtenspanreaktion
R = CH_3 R' = $COOCH_3$ (I)	Farblose lange Blättchen (Methanol)	116-117°	75-82 %	Orangerot
R = C_6H_5 (II) R' = $COOCH_3$	Farblose Nadeln (Methanol)	188-189°	68-74 %	Dunkelrot
R = CH_3 R' = C_6H_5	Dunkelbraune Schmiere			Blutrot
R = C_6H_5 (V) R' = C_6H_5	Farblose Blättchen (Methanol/H_2O)	95-96°	90 % *)	Blutrot
				
R = CH_3 (III) R' = C_6H_5	Farblose feine Nadeln (Methanol/HCl)	166-170° (Zers.)	65-75 %	Blutrot
R = C_6H_5 R' = C_6H_5	Farblose lange Nadeln (Methanol/HCl)	192-195° (Zers.)	77-85 %	Blutrot

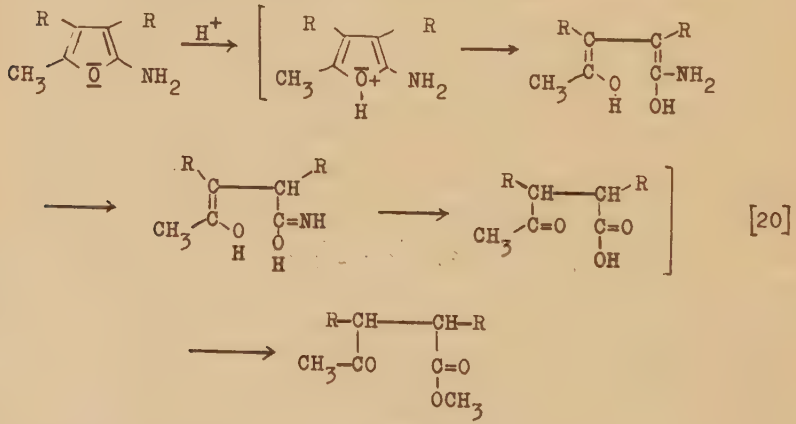
*) Dargestellt aus dem Aminhydrochlorid.

noch Schwefel enthielt; die Analyse ergab, daß es sich um ein 1,1,2-Tricabomethoxybutanon-3 (VI) handelte. Dies war umso erstaunlicher, als bei den Umsetzungen entsprechend [12] niemals derartige Nebenprodukte gefaßt werden konnten, deren Entstehung sich eventuell aus dem Imidat des α-Cyan-ß-acetylbernsteinsäureesters durch Hydrolyse erklären ließe:



[19]

Während der Anfertigung dieser Arbeit erschien die schon erwähnte Veröffentlichung von F.KORTE und K.TRAUTNER [32], nach der bei der Umsetzung von α-Chloracetessigester nicht das gemäß Gleichung [15] zu erwartende γ-Ketonitril erhalten wird, sondern das 2-Amino-3,4-dicarbomethoxy-5-methyl-furan. Aus diesem Furanderivat ist durch Einwirkung von HCl die Entstehung von VI wahrscheinlich:



[20]

VI

Wobei R = $COOCH_3$

B.) Umsetzungen mit 2-Aminothiophenen.

I.) Allgemeines.

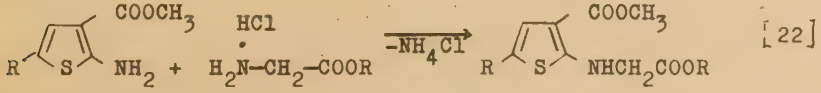
Unsere 2-Aminothiophene ließen sich leicht zu N-Acylaminothiophenen umsetzen (Seite 15), sie reagierten mit aromatischen Aldehyden zu Schiffschen Basen (Seite 18) und konnten diazotiert werden (Seite 18).

Die 2-Aminothiophencarbonsäureester wurden mit methanolischer Natronlauge zu den entsprechenden Säuren verseift (Seite 14) und mit Säureamiden wie Formamid und Harnstoff zu Thieno [2,3-d]pyrimidonen umgesetzt (Seite 22). Dagegen gelang es nicht, mit Ammoniak aus den 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-estern die Amide zu erhalten, ganz gleich, ob wir die Ester in wässrigem Ammoniak geschüttelt oder unter Rückfluß gekocht haben. In jedem Fall konnten wir die Ester zurückgewinnen. Ebenso verliefen die Versuche, die Aminoester mit Hydrazinhydrat zu den entsprechenden Hydraziden umzusetzen, negativ. Es konnte weder durch ein- bis vierstündiges Erhitzen in Methanol noch durch bis zu zwanzigstündiges Erhitzen in Butanol eine Umsetzung im gewünschten Sinne erreicht werden. Vielmehr zersetzte sich der Aminoester langsam unter H_2S- und NH_3-Entwicklung.

Es wurde auch versucht, die 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester mit Chlor- oder Bromessigester gemäß folgender Gleichung zur Reaktion zu bringen, allerdings ohne Erfolg.

[21]

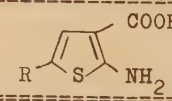
Bei zwei- bis dreistündigem Erhitzen in Dimethylformamid z.B. färbte sich das Gemisch unter H_2S-Entwicklung rasch dunkelrot. Das Ausgangsprodukt konnte nunmehr zum Teil zurückerhalten werden. Ebenso war die Umsetzung mit Glyzinesterhydrochlorid nach



[22]

Tabelle II

5-Substituierte 2-Aminothiophencarbonsäuren-(3).

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 (VII)	Farblose Blättchen (Chlorof./ Petroläther)	130-132° (Zers.)	68-74 %
R = C_6H_5 (VIII)	Farbl. quadr. Blättchen(Chlorof./PAe.)	168-173° (Zers.)	73-82 % 48 % *)

*) Dargestellt aus 2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3] oxazin-4-on (XLIII).

Tabelle III

5-Substituierte 2-Formylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 (IX)	Farbl.Blättch. (Methanol)	132-133°	81-95 %
R = C_6H_5 (X)	Farblose lange Nadeln (Meth.)	139-140°	93 %

nicht erfolgreich. Dreistündiges Kochen unter Rückfluß in Methanol ergab nur die Ausgangsprodukte.

II.) Verseifung der 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester.

Die Verseifung der beiden Aminoester I und II bereitete anfangs erhebliche Schwierigkeiten. Beim Kochen mit wässriger Natronlauge entwickelte sich nach kurzer Zeit Ammoniak und beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure trat starker H_2S-Geruch auf. Aus dem dabei anfallenden Niederschlag ließ sich keine definierte Verbindung isolieren. Nichtsdestoweniger gelang es uns, die freien Karbonsäuren in guten Ausbeuten zu gewinnen, indem wir die Verseifung in Methanol mit 4n-Natronlauge bei 60-

65° durchgeführt haben. Auch hier trat nach einiger Zeit ein allerdings schwacher NH_3-Geruch auf. Angesäuert wurde unter guter Kühlung mit sehr verdünnter Essigsäure, wodurch eine Decarboxylierung vermieden wurde.
2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure (VIII) ließ sich auch durch Erwärmen von 2,6-Diphenyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLIII) mit halbkonzentrierter Natronlauge erhalten. (Siehe Seite 26).

Versuche, die Säure VII durch Kochen mit Eisessig zum entsprechenden Dithienylamin umzusetzen, scheiterten. Aus dem Reaktionsgemisch kristallisierte nichts aus, Verdünnen mit Wasser führte zu einer milchig trüben Lösung, die sich nach kurzer Zeit dunkel färbte. Aus dem sich nach einigen Tagen bildenden Niederschlag konnte keine reine Verbindung erhalten werden. Bemerkenswert war, daß nach kurzem Aufkochen mit Eisessig H_2S nachgewiesen wurde. Dagegen erhielten wir aus der 2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII) durch Erwärmen in Eisessig auf dem siedenden Wasserbad das schon von H.FIESSELMANN und W.KEESS [21] dargestellte 5,5'-Diphenyl-2,2'-dithienylamin (XLIV) in allerdings sehr unreiner Form in 45 %iger Ausbeute.

III.) Darstellung der N-Acylaminothiophene.

1.) 2-Formylaminothiophene.

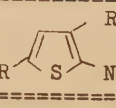
Unsere 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester ließen sich durch ein- bis zweistündiges Erwärmen mit Ameisensäure auf 80-90° glatt zu den entsprechenden 2-Formylaminoderivaten umsetzen. (Siehe Tabelle III).

2.) 2-Acetylaminothiophene.

Die Basizität der Aminogruppe in unseren 2-Aminothiophenen ist noch so groß, daß im allgemeinen ein kurzes Erwärmen mit Essigsäureanhydrid auf 80-90° genügte, um zu den sehr beständigen und gut kristallisierenden 2-Acetylaminothiophenen zu gelangen. (Siehe Tabelle IV).

Tabelle IV

3,5-Disubstituierte 2-Acetylaminothiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = $COOCH_3$ (XI)	Farblose Nadeln(Meth.)	96-97°	81-85 %
R = C_6H_5 R' = $COOCH_3$ (XII)	Farblose lange Nadeln(Meth.)	142-143°	76-87 %
R = CH_3 R' = COOH (XIII)	Farbl.Krist. (Chlorof/PAe)	192-193° (Zers.)	80-85 %
R = C_6H_5 (XIV) R' = COOH	Farbl.Krist. (Chlorof/PAe)	244-247° (Zers.)	81 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (XV)	Farbl. Prismen (Ligroin)	129-130°	54-63 %
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XVI)	Farbl.Nadeln (Wässr.Meth.)	162-163°	83-90 %

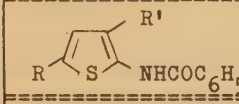
2-Acetylamino-3,5-diphenylthiophen (XVI) wurde erstmals von W.E.PARHAM [17] aus 2,4-Diphenyl-5-nitrothiophen durch Reduktion dargestellt.
Ebenso wurde 2-Acetylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XV) durch H.FIESSELMANN und M.SCHNEIDER [9)10)] aus dem entsprechenden Thiophencarbonsäure-(2)-azid mit Essigsäureanhydrid/Eisessig in Pyridin gewonnen.

3.) 2-Benzoylaminothiophene.

Die von uns dargestellten 2-Aminothiophene konnten auch mit Benzoylchlorid in guten Ausbeuten umgesetzt werden. (Siehe Tabelle V). Die 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester wurde in Pyridin mit Benzoylchlorid 5-15 Minuten auf 80-90° erwärmt, das meist dunkelbraun gefärbte Reaktionsgemisch nach 15-20-stündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur in verdünnte

Tabelle V

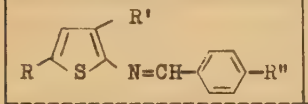
3,5-Disubstituierte 2-Benzoylaminothiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = $COOCH_3$ (XVII)	Farblose Prismen (Essigester)	169-170°	84-91 %
R = C_6H_5 R' = $COOCH_3$ (XVIII)	Farblose Blättchen (Essigester)	192-193°	80-89 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (XIX)	Farblose lange Nadeln (Ligroin)	111-112°	79-88 % *)
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XX)	Farblose Blättchen (Benzol)	170-171°	82-87 % *)

*) Dargestellt aus den Hydrochloriden.

Tabelle VI

3,5-Disubstituierte 2-Benzalaminothiophene.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = $COOCH_3$ (XXI) R" = NO_2	Goldgelbe Nadeln (Aceton/H_2O)	129-130°	66 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (XXII) R" = H	Hellgelbe Blättchen (Meth./H_2O)	83-84°	33 %*)
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XXIII) R" = H	Lange gelbe Nadeln (Methanol)	147-148°	73 % 39 %*)

*) Dargestellt aus den Hydrochloriden.

Schwefelsäure eingegossen und der Rückstand mit Methanol angerieben. Die 2-Aminothiophencarbonsäuren-(3) ergaben bei dieser Behandlung Derivate des 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-

4-ons (siehe Gleichung [30] auf Seite 26). Die N-Benzoylverbindungen ließen sich auch in der Kälte nicht fassen.

Nach einer Methode von H.FRANZEN [37] können die Benzoylverbindungen aromatischer Amine auch aus den Hydrochloriden gewonnen werden, indem man sie mit der molaren Menge Benzoylchlorid in Benzol 10-12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dieses Verfahren haben wir beim 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) angewendet, weil das freie Amin unbeständig ist.

IV.) 2-Benzalaminothiophene.

Gelbgefärbte und gut kristallisierende Schiffsche Basen erhielten wir bei der Einwirkung von Benzaldehyd oder 4-Nitrobenzaldehyd auf unsere 2-Aminothiophene.

Während wir 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III), 2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V) und dessen Hydrochlorid (IV) durch einstündiges Erhitzen mit Benzaldehyd auf 130-150° zu den entsprechenden 2-Benzalaminoderivaten umsetzen konnten, gelang dies nicht mit 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I). Hier mußte unter Zuhilfenahme eines Wasserabscheiders in benzolischer Lösung gearbeitet werden. Bemerkenswert ist, daß die Ausbeuten bei Umsetzung der Aminhydrochloride nicht besonders gut waren.

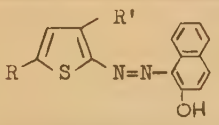
V.) Diazotierung der 2-Aminothiophene.

1.) Kupplung zu Azofarbstoffen.

Die Diazotierung von 2-Aminothiophenen ist mit Schwierigkeiten verbunden, da die Amine äußerst schwach basisch und die Hydrochloride schlecht oder gar nicht wasserlöslich sind.
O.STADLER [1] versuchte ohne Erfolg, das 2-Aminothiophen zu diazotieren. Auch W.STEINKOPF und J.P.MÜLLER [38] untersuchten die Möglichkeiten zur Diazotierung von 2-Aminothiophenhydrochlorid-Zinnchlorid-Doppelsalzen. Eindeutige Angaben über die entstandenen Kupplungsprodukte konnten sie aber nicht machen. Dies gelang erst N.J.PUTOKHIN und V.J.

Tabelle VII

Azofarbstoffe.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = $COOCH_3$ (XXIV)	Rotbraune lange Nadeln (Aceton)	182-183°	74 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (XXV)	Braunrote Nadeln mit grünem Oberflächenglanz (Butylacetat)	182-183°	62 % *)
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XXVI)	Rotbraune Nadeln (Butylacetat)	183-184°	69 % *) 34 % **)

*) Diazotiert mit Natriumnitrit in Eisessig

**) Diazotiert mit Isoamylnitrit

YAKOVLEV [39]. V.N.IVANOVA [40] setzte 2-Phenylthiophen mit Kupfernitrat in Essigsäureanhydrid zu 2-Phenyl-5-nitrothiophen und 2-Phenyl-4-nitrothiophen um, reduzierte mit Zinn/Salzsäure, diazotierte die Zinnchlorid-Doppelsalze und kuppelte mit aromatischen Aminen zu roten Farbstoffen.

O.DANN [3] diazotierte den 2-Aminothiophencarbonsäure-(5)-äthylester in Eisessig-Propionsäure mit Nitrosylschwefelsäure. Ebenso ließ sich die 2-Amino-5-thiophensulfosäure [41)42)], ihr Amid [43] und die 2-Amino-5-thiophenarsinsäure [44] diazotieren und mit ß-Naphthol zu roten Farbstoffen kuppeln.

Diazotierte 2-Aminothiophene, die in 3- und 5-Stellung durch Methylsulfonylgruppen substituiert sind, wurden von E.B. TOWNE [45] mit Derivaten des Anilins oder Benzomorpholins zu blauen oder violetten Farbstoffen gekuppelt.

J.B.DICKEY [46] diazotierte 3,5-disubstituierte 2-Aminothiophene (z.B.: 2-Amino-3-nitro-5-acetylthiophen) mit Nitrosylschwefelsäure in Eisessig-Propionsäure oder in

50 %iger Schwefelsäure und kuppelte mit Tetrahydrochinolin, Benzomorpholin und 2-Alkoxy-5-acetaminoanilinen zu grünblauen Farbstoffen.

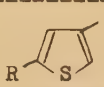
Auch wir haben einige unserer 2-Aminothiophene diazotiert und mit ß-Naphthol zu roten Farbstoffen gekuppelt. Die Diazotierung des 2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-methylesters (I) machte keine Schwierigkeiten; obwohl das Hydrochlorid in Wasser schwer löslich ist, gelang die Diazotierung in wässriger Lösung bei 0° mit Salzsäure und Natriumnitritlösung und Kupplung mit ß-Naphthol zu XXIV in guter Ausbeute.

Wesentlich komplizierter waren die Verhältnisse bei 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) und 2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V). Die Diazotierung auf herkömmliche Art und Weise mit Salzsäure und Natriumnitrit bei 0° führte zu dunkelbraunen Produkten, wobei eine starke Stickstoffentwicklung zu beobachten war. Erst durch Herabsetzen der Temperatur auf -40° war es möglich, bei V die Stickstoffentwicklung zu unterbinden. Nach Absaugen von einer beträchtlichen Menge eines braunen Produkts erhielten wir eine gelbe Diazoniumsalzlösung, die wir mit unterphosphoriger Säure zum 2,4-Diphenylthiophen (XXVIII) reduzieren konnten. (Siehe Seite 21).

Die Diazotierung und Kupplung nach der von O.DANN [3] angegebenen Methode führte zu einem Produkt, dessen Schmelzpunkt im Bereich von 110-150° lag.
Allerdings gelang es uns, das Diazoniumsalz aus dem 2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V) herzustellen, indem wir uns der von E.KNOEVENAGEL [47] und A.HANTZSCH [48] angegebenen Methoden der Diazotierung mit Isoamylnitrit in absolutem Alkohol oder Eisessig bedienten. Wir arbeiteten bei -40° und erhielten das Diazoniumsalz in 40 %iger Ausbeute in Form gelber, feiner Kristalle, die sich an der Luft alsbald braun färbten. Die gelbe wässrige Lösung des Produkts trübte sich rasch unter Abscheidung harziger brauner Produkte. Nach dem Filtrieren wurde sie in eine eiskalte alkalische Lösung eingegossen: der dabei ausfallende rotbraune Farbstoff XXVI konnte aus

Tabelle VIII

Reduktionsprodukte der aus 2-Aminothiophenen hergestellten Diazoniumsalzen

	Form	Siedepunkt bzw. Schmelzpkt.	Ausbeute
R = CH_3 R' = $COOCH_3$ (XXVII)	Farblose Flüssigkeit	54°/0,2 torr	53 %
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XXVIII)	Leicht gelbe Blättchen(Meth.)	119-120°	29 %

Butylacetat umkristallisiert in Form rotbrauner Nadeln erhalten werden.

H.FIESSELMANN und M.SCHNEIDER [10] diazotierten das 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) in Eisessig mit der 10-fachen Menge einer wässrigen Natriumnitritlösung. Die rotbraune Lösung wurde mit einer alkalischen Lösung von ß-Naphthol gekuppelt. Der anfallende rote Farbstoff XXV wurde aus Butylacetat umkristallisiert: im Gegensatz zur Angabe von M.SCHNEIDER [10] zeigte er einen Schmelzpunkt von 182-183° (164° ?).
Auch das 2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) konnte nach dieser Methode in befriedigender Ausbeute diazotiert und zu XXVI gekuppelt werden.

2.) Reduktion mit unterphosphoriger Säure.

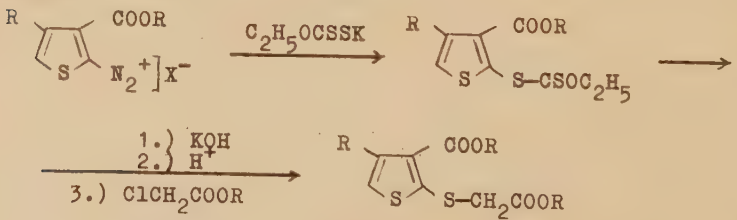
Eine präparativ einfache und mit guten Ausbeuten durchführbare Reaktion ist die Reduktion diazotierter Amine mit wässeriger unterphosphoriger Säure [49].
Diese Reaktion führten wir mit den Aminen I und V durch. Diazotiert wurde in beiden Fällen mit Natriumnitrit und Salzsäure, wobei allerdings bei V bei sehr tiefer Temperatur (mindestens -30°) gearbeitet werden mußte, um eine vorzeitige Zersetzung des Diazoniumsalzes zu verhindern. (Siehe Seite 20).

Die Diazoniumlösung wurde in eisgekühlte 50 %ige unterphosphorige Säure eingegossen, worauf sofortige Stickstoffentwicklung einsetzte. Die Aufarbeitung der Ansätze bereitete keine Schwierigkeiten.

2,4-Diphenylthiophen (XXVIII) wurde schon von E.BAUMANN und E.FROMM [50], sowie von H.FIESSELMANN und R.KNERR [51] dargestellt.

3.) Anwendung der Sandmeyer-Reaktion auf unsere 2-Aminothiophene.

Wir haben versucht, die Aminogruppe in unseren 2-Aminothiophenen gegen Substituenten wie z.B. Halogen auszutauschen. Eine z.B. aus dem 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen hergestellte Diazoniumlösung versetzten wir mit einer salzsauren Kupfer-(I)-chloridlösung. Wir beobachteten eine Stickstoffentwicklung, jedoch ließ sich aus dem nach kurzer Zeit entstandenen braunschwarzen Produkt keine definierte Verbindung gewinnen. K.GEWALD [11] gelang es ebenfalls nicht, eine Substitution der Aminogruppe über das Diazoniumsalz in den von ihm dargestellten 2-Aminothiophenen durchzuführen. Es ist jedoch möglich, das Diazoniumsalz mit Kaliumäthylxanthogenat zur Reaktion zu bringen, das resultierende Thenyläthylxanthogenat zu hydrolysieren und mit Chloressigester umzusetzen, wie H.FIESSELMANN und R.RIPPEL [12] festgestellt haben.



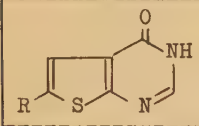
[23]

VI.) Umsetzung der 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester mit Amiden zu Thieno [2,3-d]pyrimidonen.

Aus der Benzolreihe ist bekannt, daß Anthranilsäureester mit aliphatischen Amiden zu Chinazolonen umgesetzt werden können.

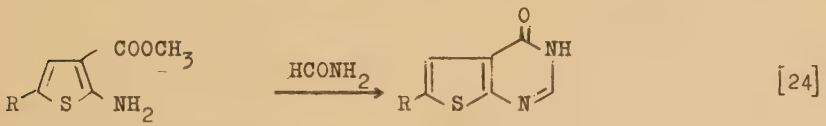
Tabelle IX

6-Substituierte Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 (XXIX)	Farblose feine Nadeln (Butylacetat)	Sublimiert ab 235°	59 % 54 % *)
R = C_6H_5 (XXX)	Farblose Blättchen (Butylacetat)	252-253°	53 %

*) Dargestellt aus 3-Amino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (LXI).

Diesen nach ST. v. NIEMENTOWSKI [52)53)] benannten Ringschluß haben wir auch auf unsere 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester angewendet. Durch ein- bis zweistündiges Erhitzen der Ester mit Formamid auf 180-190° erhielten wir Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one in mittelmäßigen Ausbeuten:



[24]

R = CH_3(I), C_6H_5(II) R = CH_3(XXIX), C_6H_5(XXX)

XXIX konnte auch durch Einwirkung von $NaNO_2$/HCl auf 3-Amino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXI) gewonnen werden. (Siehe [40] auf Seite 36).

Das erste derartige Thieno[2,3-d]pyrimidon-4 wurde schon von B.R.BAKER [7)] aus dem 2-Formylamino-3-carbomethoxythiophen durch Reaktion mit NH_3 in allerdings nur 4 %iger Ausbeute dargestellt. (Siehe [34] auf Seite 28).

Die Bezifferung des Ringsystems erfolgte entsprechend den Regeln des Ring-Index [54)]. Ring-Index Nummer 1340.

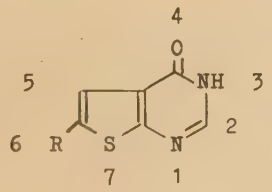
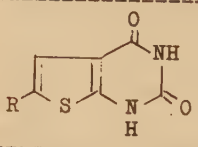
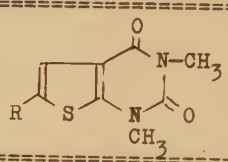
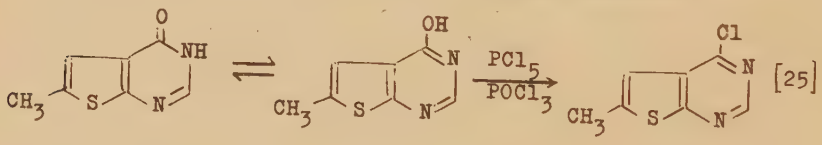


Tabelle X

6-Substituierte 2,4-Dioxothieno[2,3-d]pyrimidine.

	Form Schmp.	Aus-beute		Aus-beute
R = CH_3 (XXXII)	Dunkelbraunes Pulver 330°	56-61 %	(XXXIV) Farblose feine Nadeln (Meth./H_2O) Schmp.: 148-150°	9 %
R = C_6H_5 (XXXIII)	Hellbraunes Pulver 350°	33-38 %	(XXXV) Farblose Blättchen (Essigsäure) Schmp.: 203-205°	23 %

Unsere Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one können auch in der Hydroxyform reagieren. Durch Umsetzung mit PCl_5 in Phosphoroxychlorid [55] erhielten wir aus XXIX das 4-Chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXI) in 54 %iger Ausbeute:



XXIX XXXI [25]

Unergiebiger waren die Versuche, die 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester mit Harnstoff bzw. Thioharnstoff gemäß

[26]

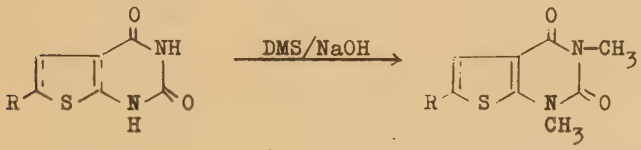
R = CH_3(I), C_6H_5(II), X = O,S

R= CH_3, X= O (XXXII)
= C_6H_5, = O (XXXIII)
= CH_3, = S (XXXVI)

zur Reaktion zu bringen. Die Aminoester wurden mit der doppelten Menge Harnstoff 2-6 Stunden auf 210-240° erhitzt. Das Gemisch wurde unter heftiger NH_3-Entwicklung nach kurzer

Zeit flüssig und nach 30 Minuten fest. Das Reaktionsprodukt XXXII war tiefdunkelbraun, XXXIII hellbraun gefärbt. Es wurde in 2n-NaOH aufgenommen, etwa 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und von einer beträchtlichen Menge tief schwarz gefärbten Produkts abgesaugt. Aus dem Filtrat fiel nach Zusatz von verdünnter Essigsäure eine schwarzbraune bzw. hellbraune Substanz aus. XXXII ließ sich auch durch Aufkochen mit Aktivkohle in alkalischer Lösung nicht reinigen.

Die Methylierung der 2,4-Dioxothieno[2,3-d]pyrimidine mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung nach

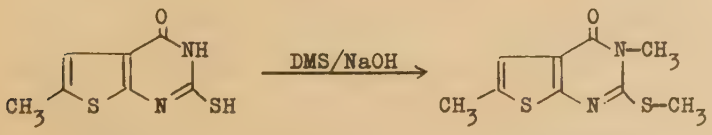


[27]

R = CH_3 (XXXII) R = CH_3 (XXXIV)
= C_6H_5 (XXXIII) = C_6H_5 (XXXV)

verlief nur mit sehr unbefriedigenden Ausbeuten, ganz gleich ob wir Dimethylsulfat in die alkalische Lösung von XXXII in der Kälte oder bei Raumtemperatur zugaben und einen Tag stehen ließen oder einige Stunden im siedenden Wasserbad erwärmten.

Die Umsetzung mit Thioharnstoff ergab nur im Falle des 2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-methylesters ein in etwa befriedigendes Ergebnis. Der Ester wurde mit der gleichen Menge Thioharnstoff 2-3 Stunden auf 190-210° erhitzt. Das dunkel gefärbte harzige Rohprodukt wurde einige Zeit mit 2n-NaOH erwärmt, abfiltriert, und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, wobei H_2S und NH_3-Geruch auftrat. Es resultierte ein rötlich-gelber Niederschlag, der sich nicht weiter reinigen ließ. Die Ausbeute betrug 40 % d. Th. Auch die Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung verlief nur in sehr schlechter Ausbeute:

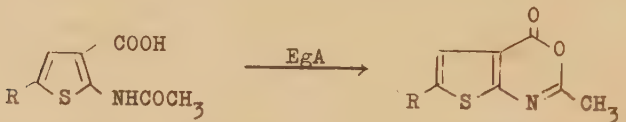


[28]

XXXVI XXXVII

VII.) Darstellung von 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen.

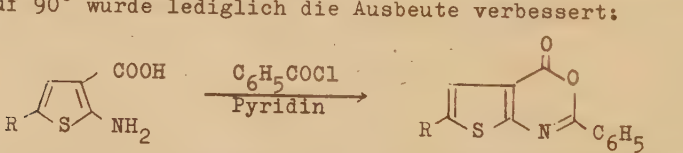
Durch Erhitzen von o-Acylaminobenzoesäuren mit Essigsäureanhydrid können Abkömmlinge des Benzo[1,3]oxazin-4-ons gewonnen werden [56]. Entsprechend haben wir unsere 2-Acetylaminothiophencarbonsäuren-(3) zu Derivaten des 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ons umgesetzt:



[29]

R = CH_3(XIII), C_6H_5(XIV) R = CH_3(XL), C_6H_5(XLII)

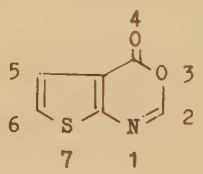
Beim Versuch, die 2-Benzoylaminothiophencarbonsäuren-(3) aus den Aminocarbonsäuren mit Benzoylchlorid in Pyridin darzustellen, erhielten wir schon in der Kälte 2-Phenylsubstituierte 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-one. Durch fünf- bis zehnminutiges Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 90° wurde lediglich die Ausbeute verbessert:



[30]

R = CH_3(VII), C_6H_5(VIII) R = CH_3(XLI), C_6H_5(XLIII)

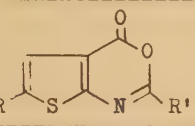
Die Bezifferung des Ringsystems des Thieno[2,3-d][1,3]oxazins erfolgte entsprechend den Regeln des Ring-Index [54].
Ring-Index Nummer 1336.



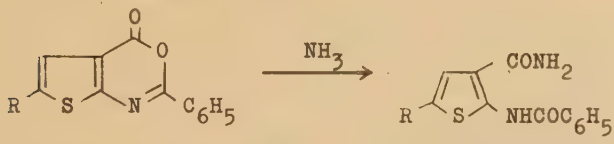
Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-one sind gegen Alkalieinfluß nicht beständig. So erhielten wir durch Erhitzen von XLIII mit halbkonzentrierter Natronlauge auf 90° die 2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII) in 48 %iger Ausbeute zurück. Die 2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) konnte auch bei dieser Gelegenheit nicht gefaßt werden.
Die Behandlung von XLI und XLIII mit konzentriertem wässrigem Ammoniak in der Kälte ergab in 46 und 16 %iger Ausbeute

Tabelle XI

2,6-Disubstituierte 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-one.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = CH_3 (XL)	Farblose Kristalle (Methanol)	134-135°	55 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (XLI)	Farblose Kristalle (Methanol)	159-161°	67-71 %
R = C_6H_5 R' = CH_3 (XLII)	Schwach gelbe Nadeln ($CHCl_3$/PAe.)	166-168°	58-63 %
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XLIII)	Lange gelbe Nadeln (Äthanol)	155-156°	75-81 %

die entsprechenden Amide:

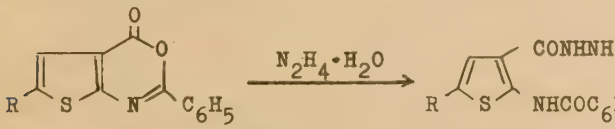


[31]

R = CH_3(XLI), C_6H_5(XLIII) R = CH_3(XLVI), C_6H_5(XLVIII)

Bei Erhitzen von 2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLIII) mit wässrigem Ammoniak in methanolischer Lösung ließ sich neben dem Amid XLVIII in 16 %iger Ausbeute auch noch 2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XVIII) in 52 %iger Ausbeute isolieren.

Die Umsetzung von XLI und XLIII mit Hydrazinhydrat in siedendem Äthanol führte mit 65 bzw. 59 %iger Ausbeute zu 2-Benzolaminothiophencarbonsäure-(3)-hydraziden:



[32]

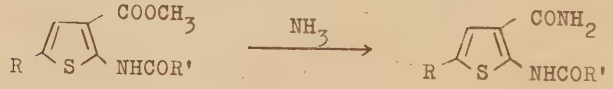
R = CH_3(XLI), C_6H_5(XLIII) R = CH_3(LIV), C_6H_5(LV)

Die vorstehend aufgeführten Reaktionen der Derivate des 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ons mit Ammoniak und Hydrazinhydrat entsprechen im wesentlichen den analogen Umsetzungen des Benzo[1,3]oxazin-4-ons.

C.) Umsetzungen mit N-Acylaminothiophenen.

I.) Darstellung von 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amiden und Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen.

Wie schon früher beschrieben, verliefen die Versuche, 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester mit Ammoniak zu den entsprechenden Amiden umzusetzen, negativ. Dagegen gelang es, die 2-Acetyl- und 2-Benzoylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester in zum Teil guten Ausbeuten in die Amide überzuführen:

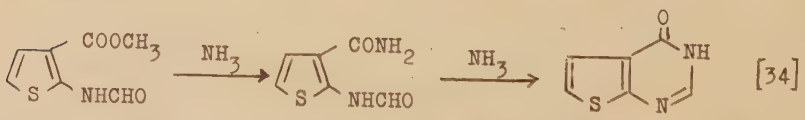


[33]

wobei R = R' = CH_3, C_6H_5

Die acylierten Aminoester wurden in absolutem Methanol gelöst, unter Kühlung mit Ammoniak gesättigt und 30-40 Tage bei Raumtemperatur unter Verschluß und gelegentlichem Umschütteln aufbewahrt.

Die 2-Formylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester konnten nicht mit Ammoniak zu Amiden umgesetzt werden, in diesen Fällen erhielten wir die freien Aminoester, obwohl es B.R.BAKER [7] gelungen war, bei der Einwirkung von Ammoniak auf 2-Formylaminothiophencarbonsäure-(3)-methylester das Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on in 4 %iger Ausbeute darzustellen:

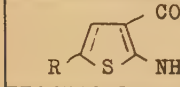


[34]

Die 2-Benzoylaminothiophencarbonsäure-(3)-amide XLVI und XLVIII ließen sich auch aus den 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen XLI und XLIII mit wässrigem oder methanolischem Ammoniak erhalten. (Siehe [31] auf Seite 27).

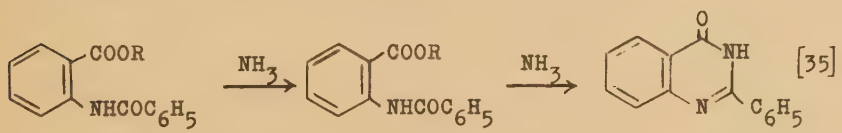
Tabelle XII

5-Substituierte 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amide.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = CH_3 (XLV)	Farblose Blättchen (Äthanol)	261-262°	70-85 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (XLVI)	Farblose Blättchen (Methanol)	193-196°	87-93 % 46 %*)
R = C_6H_5 R' = CH_3 (XLVII)	Farblose lange Nadeln (Benzol/ PAe.)	235-237°	77-85 %
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (XLVIII)	Farblose Blättchen (Methanol)	259-261°	18 % 16 %*)

*) Dargestellt aus 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen.

Erwähnt sei, daß die acylierten Anthranilsäureester bei der Einwirkung von Ammoniak Gemische aus den Amiden und den in 2-Stellung substituierten Chinazolonen ergeben [57]:



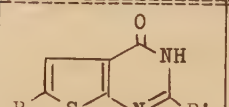
[35]

Diese Beobachtung konnten wir bei unseren analogen Umsetzungen nicht machen. Hier verliefen die Reaktionen mit Ammoniak in allen Fällen nur bis zur Amidstufe.

Versuche, die Amide XLV und XLVI dem Hofmann-Abbau [58)59)] zum Amin zu unterwerfen, mißlangen. Im Falle des 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amids (XLV) erhielten wir fast quantitativ das 2,6-Dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XLIX). Der Einfluß der Lauge bewirkte hier den Ringschluß zum Thienopyrimidin (Siehe [36] auf Seite 30). Beim Versuch, 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVI) zum Amin abzubauen, erhielten wir eine beträchtliche Menge Ausgangsprodukt zurück. Daneben wurde eine gelb-

Tabelle XIII

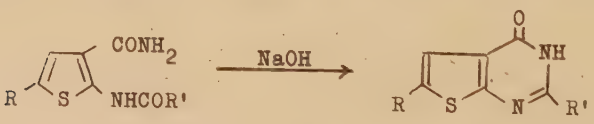
2,6-Disubstituierte Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = CH_3 (XLIX)	Farblose feine Blättchen (Methanol)	290-292° Sublimiert ab 270°	72 % 66 %*)
R = CH_3 R' = C_6H_5 (L)	Farblose lange Nadeln (Butylacetat)	288-290° Sublimiert ab 275°	46 %
R = C_6H_5 R' = CH_3 (LI)	Farblose Kristalle (Butylacetat)	304-310°	67 %

*) Dargestellt aus 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII).

lichrote schmierige Substanz isoliert, aus der keine reine Verbindung erhalten werden konnte. Auch die Umsetzung dieses Produkts mit Essigsäureanhydrid führte zu keinem Erfolg.

Die 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amide wurden gemäß [36] durch Erwärmen oder Kochen mit Natronlauge zu Abkömmlingen des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ons umgesetzt. Allerdings betrug die Ausbeute beim 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVI) nur 46 %, während sich die entsprechende 5-Phenylverbindung XLVIII nicht mehr umsetzte.



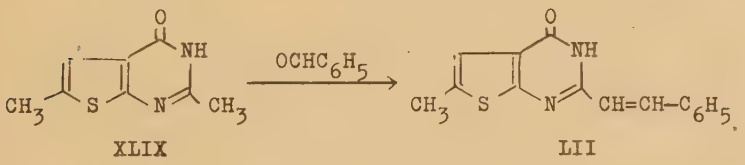
[36]

Es wurde auch versucht, die beiden letzteren Verbindungen durch längeres Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 140° zum Ringschluß [60] zu bringen, jedoch ohne Erfolg.
Die Bereitschaft der 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-amide, unter Einfluß von Lauge zu Thieno[2,3-d]pyrimidonen entsprechend [36] zu reagieren ist weniger stark ausgeprägt als

bei den acylierten Anthranilsäureamiden [57]. Besonders deutlich zeigt sich dies im Vergleich zu den 2-Benzoylaminothiophencarbonsäure-(3)-amiden.

2,6-Dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XLIX) konnte auch durch Einwirkung von Natriumnitrit und Salzsäure auf 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII) erhalten werden. (Siehe [40] auf Seite 36).

Erwähnt muß noch werden, daß die in 2-Stellung befindliche Methylgruppe im Thieno[2,3-d]pyrimidon-4 nicht besonders aktiviert ist. Sie konnte erst nach längerem Erhitzen mit Benzaldehyd auf 200° zu Reaktion gebracht werden:

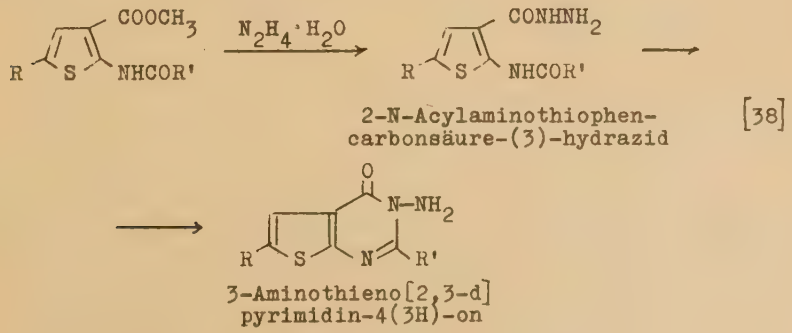


XLIX LII [37]

II.) Darstellung von 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydraziden und 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen.

1.) Allgemeines.

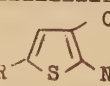
Wie schon früher erwähnt, konnten wir die 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester nicht mit Hydrazinhydrat zu den entsprechenden Hydraziden umsetzen. Die Einwirkung von Hydrazinhydrat auf N-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-ester dagegen verlief gemäß folgender Gleichung:



[38]

Tabelle XIV

5-Substituierte 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydrazide

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = CH_3 (LIII)	Farblose lange Nadeln (Methanol)	193-195°	71-76 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (LIV)	Farblose Blättchen ($CHCl_3$/PAe.)	225-226°	89-95 % 65 % *)
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (LV)	Schwach grüne Kristalle (Äthanol)	243-246°	92 % 59 % *)

*) Dargestellt aus 4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen.

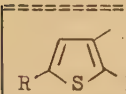
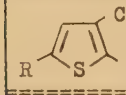
Die 2-Formylaminoderivate (R' = H in [38]) ließen sich nur im Falle des 2-Formylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-esters (IX) zu einem Derivat des 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ons in allerdings geringer Ausbeute (24 % d. Th.) umsetzen. Das Hauptprodukt bestand bei dieser Reaktion aus dem freien Aminoester I. 2-Formylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-ester (X) spaltete schon in der Kälte quantitativ zum Aminoester II.

Die 2-Acetylaminoderivate unserer Aminoester (R' = CH_3 in [38]) konnten mit überschüssigem 50 %igem Hydrazinhydrat durch einstündiges Erhitzen in methanolischer Lösung zu Abkömmlingen des 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ons umgesetzt werden. Die Stufe des Säurehydrazids konnte nur im Falle des 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-esters (XI) (R = R' = CH_3 in [38]) erhalten werden.

Die Umsetzung der 2-Benzoylaminoderivate (R' = C_6H_5 in [38]) mit überschüssigem Hydrazinhydrat verlief nur bis zur Stufe des Säurehydrazids. Ein Ringschluß nach Gleichung [38] konnte nicht erreicht werden, ganz gleich ob wir in Methanol, Äthanol, n-Butanol oder n-Amylalkohol als Lösungsmittel arbeiteten und die Dauer des Erhitzens bis zu 15 Stunden

Tabelle XV

Derivate der 2-Acylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydrazide.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = CH_3 (LVI)	Farblose Kristalle (Essigester)	211-213°	66 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (LVII)	Farblose lange Nadeln (Methanol/H_2O)	251-253°	92 %
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (LVIII)	Farblose Blättchen (Methanol)	250-252°	82 %
			
R = CH_3 R' = CH_3 (LIX)	Farblose Kristalle (Methanol/H_2O)	214-216°	27 %
R = CH_3 R' = C_6H_5 (LX)	Farblose Blättchen (Aceton/H_2O)	213-214°	78 %

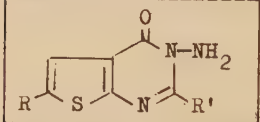
ausdehnten. Hierbei wurde eine merkliche Zersetzung der Verbindungen beobachtet (Rotfärbung und H_2S-Entwicklung)!
Die 2-Benzoylaminothiophencarbonsäure-(3)-hydrazide wurden auch aus den 2-Phenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-onen durch Kochen mit Hydrazinhydrat erhalten. (Siehe [32] auf Seite 27).

2.) Eigenschaften der Säurehydrazide.

Unsere nach [38] hergestellten Hydrazide ließen sich mit Essigsäureanhydrid zu den Acetylhydraziden umsetzen. Die Benzalverbindungen konnten durch ein- bis fünfstündiges Erhitzen auf 130-190° mit Benzaldehyd aus den entsprechenden Hydraziden erhalten werden, wobei im Falle des 2-Acetylamino-

Tabelle XVI

2,6-Disubstituierte 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = H (LXI)	Farblose lange Nadeln (Methanol)	205-207°	24 %
R = CH_3 R' = CH_3 (LXII)	Farblose lange Nadeln (Wasser)	162-163°	82-92 %
R = C_6H_5 R' = CH_3 (LXIII)	Farblose Blättchen (Äthanol)	251-252°	90 %

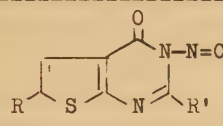
thiophencarbonsäure-(3)-hydrazides (LIII) teilweise Ringschluß zum 2,6-Dimethyl-3-benzalaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXVIII) eintrat.

Die Hydrazide sind löslich in Lauge. Durch Erhitzen mit 2n-Natronlauge erhielten wir aus LIII glatt das Ringschlußprodukt LXII. Wir versuchten auf diese Weise auch das 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIV) zum entsprechenden 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on umzusetzen, jedoch ohne Erfolg. Ebensowenig konnten wir durch längeres Erhitzen von LIV auf 250° durch Wasserabspaltung zum Ringschlußprodukt gelangen. Auch Erhitzen von 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVII) in verdünnter Salzsäure führte nicht zum gewünschten Erfolg, es wurde lediglich die Acetylgruppe abgespalten. G.HELLER [61] konnte z.B. auf diesem Wege aus dem o-Benzoylaminobenzoesäureacetylhydrazid 2-Phenyl-3-aminochinazolon-4 erhalten:

[39]

Tabelle XVII

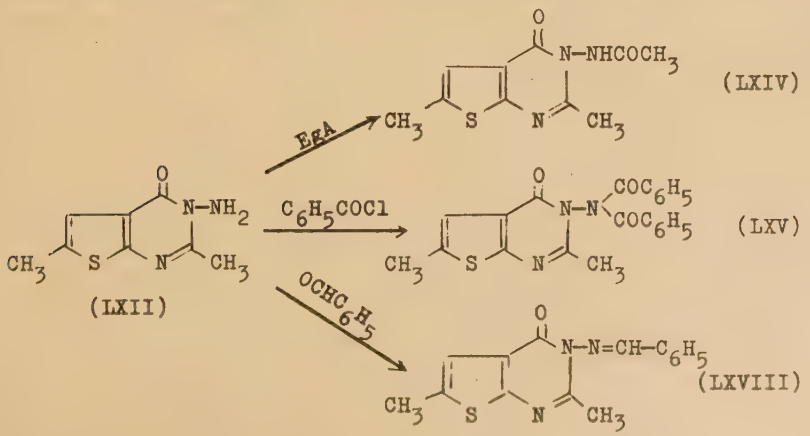
2,6-Disubst. 3-Benzalaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R = CH_3 R' = H (LXVII)	Schwach gelbe Blättchen (Methanol)	145-147°	74 %
R = CH_3 R' = CH_3 (LXVIII)	Schwach gelbe lange Nadeln (Essigester)	201-202°	86 %
R = C_6H_5 R' = CH_3 (LXIX)	Farblose Kristalle (Essigester)	211-212°	71 %

3.) Eigenschaften der 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

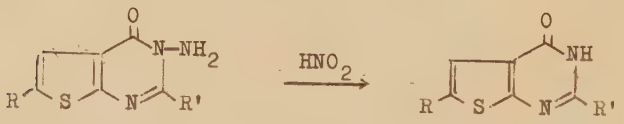
Die Bezifferung des Ringsystems wurde entsprechend den Regeln des Ring-Index [54] vorgenommen. (Siehe Seite 23).

Die wesentlichen Reaktionen der 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one wurden an Hand des 2,6-Dimethylderivats LXII ausgeführt. Es reagierte mit Essigsäureanhydrid zur entsprechenden Acetylverbindung LXIV, mit Benzoylchlorid allerdings zum Dibenzoylderivat LXV. Die Umsetzung mit Benzaldehyd führte in guter Ausbeute zur Benzalverbindung LXVIII.



Die in 2-Stellung befindliche Methylgruppe konnte auch durch fünfstündiges Erhitzen mit Benzaldehyd auf 190° nicht zur Reaktion gebracht werden. Die analog gebauten 2-Methyl-3-aminochinazolone-4 reagieren dagegen schon mit einem geringen Überschuß an Benzaldehyd innerhalb kurzer Zeit zu den 2-Styryl-3-benzalaminochinazolonen-4 [62].

Die Aminogruppe in den 3-Aminochinazolonen-4 läßt sich durch Einwirkung von salpetriger Säure abspalten [63]. Die gleiche Reaktion zeigten auch unsere 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one:



[40]

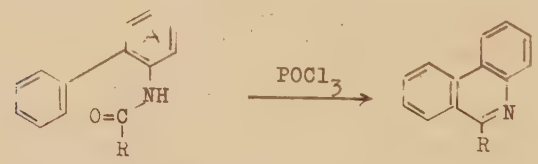
R= CH_3, R'= H (LXI) (XXIX)

R=R' = CH_3 (LXII) (XLIX)

XXIX und XLIX erhielten wir in 54 bzw. 66 %iger Ausbeute.

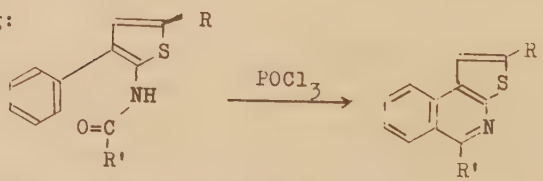
III.) Darstellung von Thieno[2,3-c]isochinolinen.

Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid lassen sich o-Acylaminobiphenyle zu Phenanthridin-Derivaten umsetzen. Diese nach G.T.MORGAN und L.P.WALLS [64] benannte Ringschlußreaktion haben wir auf unsere 2-Acylaminoderivate des 3-Phenyl-5-methyl- und 3,5-Diphenylthiophens angewendet:



[41]

Analog:

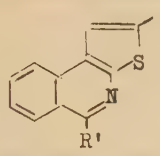


[42]

wobei R = R' = CH_3, C_6H_5

Tabelle XVIII

2,5-Disubstituierte Thieno[2,3-c]isochinoline.

	Kristall-form	Schmelz-punkt	Aus-beute	HCl-Salz Schmelz-punkt	Pikrat Schmelz-punkt
R = CH_3 R' = CH_3 (LXX)	Farblose feine Nadeln (Meth./H_2O)	57-59°	7 %	Farblose feine Nadeln 185-190°	Gelbe Blättchen 205-206°
R = CH_3 R' = C_6H_5 (LXXI)	Farblose Nadeln (Meth./H_2O)	82-83°	11 %	Leicht gelbe Nadeln 75-76°	Gelbe Blättchen 210-211°
R = C_6H_5 R' = CH_3 (LXXII)	Farblose rechteck. Blättchen (Methanol)	107-108°	25 %	Leicht gelbe Nadeln 168-169°	Gelbe Nadeln 245°
R = C_6H_5 R' = C_6H_5 (LXXIII)	Farblose lange Nadeln (Methanol)	141-142°	67 %	Goldgelbe lange Nadeln 136°	Gelbe Nadeln 206-207°

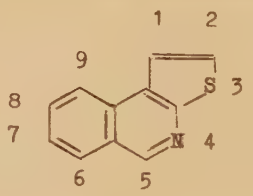
Die N-Acylverbindungen von III und IV wurden mit der doppelten Menge Phosphoroxychlorid auf 140-160° erhitzt. Es zeigte sich, daß die Dauer des Erhitzens keine Ausbeuteverbesserung herbeiführt, wenn einmal eine gewisse Zeit überschritten ist. So erhielten wir z.B. 2-Phenyl-5-methylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXII) aus 2-Acetylamino-3,5-diphenylthiophen (XVI) durch einstündiges Erhitzen in 20 %iger Ausbeute. Führten wir die Reaktion über 30 Stunden durch, so stieg die Ausbeute nur auf 25 %. Beim 2-Acetyl- bzw. 2-Benzoylderivat des 3-Phenyl-5-methylthiophens (XV bzw. XIX) ließ sich die Ausbeute auch durch siebzigstündiges Erhitzen nicht verbessern. Die Verwendung eines Lösungsmittels wie Nitrobenzol war nicht vorteilhaft, die Ausbeuten gingen zurück. Schwierig gestaltete sich die Aufarbeitung der Reaktionsgemische, die besonders bei den

Acetylderivaten tief schwarz gefärbt waren. Das überschüssige $POCl_3$ wurde im Vakuum abgezogen, der meist harzige Rückstand mit Methanol und konz. HCl herausgelöst, mit Aktivkohle aufgekocht und filtriert. Durch Neutralisieren mit verdünntem Ammoniak erhielten wir einen Niederschlag, der nach dem Absaugen in Äther aufgenommen wurde. Aus der ätherischen Lösung fällten wir durch Einleiten von HCl-Gas die Hydrochloride aus. Die auf diesem Wege ziemlich rein erhaltenen Produkte wurden aus mit Salzsäure versetztem Methanol umkristallisiert oder mit Aceton gereinigt, in dem sie sehr schwer löslich sind. Das Hydrochlorid des 2-Phenyl-5-methylthieno[2,3-c]isochinolins (LXXII) zeigte beim Einbringen in Methanol eine blauviolette Fluoreszenz, das Hydrochlorid des 2,5-Diphenylthieno[2,3-c]isochinolins (LXXIII) eine gelbgrüne.

Aus den Hydrochloriden erhielten wir die Thieno[2,3-c]isochinoline durch Neutralisieren mit verdünntem Ammoniak in Methanol. Umkristallisiert wurden sie meist aus verdünntem Alkohol.

Durch Aufkochen mit methanolischer Pikrinsäure ließen sich die Pikrate als gelbgefärbte, gut kristallisierende Verbindungen darstellen.

Die Bezeichnung und Bezifferung des Ringsystems erfolgte gemäß den Regeln des Ring-Index [54].



Auch wir konnten die von verschiedenen Autoren gemachten Beobachtungen bestätigen, wonach die Benzoylaminoverbindungen leichter und mit besseren Ausbeuten als die Acetylaminoverbindungen reagieren [65]. Es zeigte sich jedoch, daß die Substituenten in der 5-Stellung im Thiophen einen Einfluß auf die Bereitschaft zum Ringschluß ausüben: die durch die Phenylgruppe substituierten Verbindungen ergaben höhere Ausbeuten als die durch die Methylgruppe substituierten. In dieser Hinsicht ist ein Unterschied zu den entsprechenden Benzolderivaten zu verzeichnen. Die Substituenten im Ring A (siehe Gleichung [41] auf Seite 36) haben fast keinen Einfluß auf die Ausbeute.

Experimenteller Teil.

A.) Ausgangsprodukte

Acetonylcyanessigsäuremethylester.

13,8 g (0,6 g-Atom) Natrium werden in 280 ml abs. Methanol gelöst und unter Kühlung in 60 g (0,6 Mol) Cyanessigsäuremethylester eingegossen. Diese Lösung wird unter Rühren innerhalb 90 Minuten bei 0-10° in 60 g (0,6 Mol) Chloraceton und 200 ml abs. Methanol eingetropft. Das braune Reaktionsgemisch wird noch 1-2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der schwarzbraune Rückstand mit 400 ml Wasser verdünnt und zweimal mit 200 ml Methylenchlorid ausgezogen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet, und nach Abzug des Lösungsmittels bei vermindertem Druck destilliert. Nach wenigen ml Vorlauf geht die Hauptfraktion bei 118-121°/1,0-1,2 torr als farblose Flüssigkeit über.
Ausbeute: 62-72 g (= 67-85 % d. Th.)

Phenacylcyanessigsäuremethylester.

In eine Lösung von 93 g (0,6 Mol) Phenacylchlorid in 300 ml abs. Methanol wird die nach obiger Vorschrift bereitete Natriumcyanessigesterlösung innerhalb von 90 Minuten bei 25-30° eingetropft, dann 1-2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie oben aufgearbeitet. Die Destillation unter vermindertem Druck ergibt nach geringen Mengen Vorlauf bei 185-186°/2,0 torr (Ölbadtemperatur 230°) eine rotgelbe Flüssigkeit, die alsbald erstarrt. Rohausbeute: 62-71 g (= 48-55 % d. Th.) Durch Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther (100 ml Chloroform und 200 ml Petroläther) erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 54°.
Ausbeute: 57-65 g (= 44-50 % d. Th.)

2-Phenyl-3-acetylpropionitril [27].

29,2 g (0,2 Mol) Benzalaceton werden mit 42,4 g (0,5 Mol) Acetoncyanhydrin und 5,3 g (0,05 Mol) Na_2CO_3 in 50 ml Wasser 3-4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die dunkelbraune Lösung wird abgekühlt und unter heftigem Rühren in 400 g Eiswasser eingetragen. Dabei fällt ein leicht braun gefärbter Nieder-

schlag aus, der nach einigen Stunden abgesaugt, getrocknet und aus wenig Methanol umkristallisiert wird: 17-18,5 g (= 48-53 % d. Th.) farblose, geruchlose Prismen vom Schmelzpunkt 44°.

2-Phenyl-3-benzoylpropionitril.

Diese Verbindung wird aus Benzalacetophenon durch Umsatz mit Kaliumcyanid und Essigsäure in methanolischer Lösung in 85-95 %iger Ausbeute erhalten [23]. Man kann jedoch die Darstellung des Benzalacetophenons umgehen, indem man eine methanolische Cyanwasserstofflösung in das Reaktionsgemisch von Acetophenon, Benzaldehyd und KOH in abs. Methanol eingießt [24]. Die Ausbeute beträgt 75-80 % d. Th.

B.) Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen *).

2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (I).

15,5 g (0,1 Mol) Acetonylcyanessigsäuremethylester werden in 50 ml abs. Methanol gelöst, bei -5° bis 0° zunächst 30 Minuten lang mit getrocknetem und gewaschenem H_2S-Gas behandelt und dann gleichzeitig 4-5 Stunden mit H_2S und HCl-Gas, wobei sich nach 2-3 Stunden unter leichter Rotfärbung der Lösung ein dicker farbloser Kristallbrei abscheidet. Nach 15-20 stündigem Aufbewahren im Kühlschrank wird abgesaugt und das Filtrat im Vakuum bei 30-40° (Wasserbadtemperatur) bis auf 10 ml eingeengt. Dabei fällt eine zusätzliche Menge eines leicht gelben Produkts an. Das Rohprodukt wird in 50 ml Methanol aufgenommen, mit etwa 70-80 ml Wasser versetzt und kurze Zeit aufgekocht. Beim Abkühlen auf -10° erhält man eine nahezu farblose Substanz, die genügend rein ist, um damit die unten beschriebenen Umsetzungen durchzuführen.
Ausbeute: 12,8-14,0 g (= 75-82 % d. Th.)
Die Umkristallisation aus verdünntem Methanol ergibt farb-

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden auf dem Bock-Monoskop bestimmt. Die Schwefel- und Stickstoffanalysen wurden von Dr.Ing.A. Schoeller, Kronach/Ofr., die Kohlenstoff- und Wasserstoffanalysen von Herrn H. Zankl, Erlangen ausgeführt.

lose, lange Blättchen vom Schmelzpunkt 116-117°. Der Ester ist sehr gut löslich in Äther, Benzol, Essigsäure, Chloroform, Alkohol, weniger gut in Ligroin und heißem Wasser, schlecht in Petroläther.

4,000 mg Substanz 7,222 mg CO_2 1,902 mg H_2O
2,930 mg Substanz 0,277 ccm N 28°/723 mm
4,285 mg Substanz 2,375 mg SO_4

$C_7H_9NO_2S$	Ber.:	C 49,10	H 5,30	N 8,18	S 18,73
(171,22)	Gef.:	C 49,27	H 5,32	N 8,36	S 18,50

2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (II).

11,0 g (0,05 Mol) Phenacylcyanessigsäuremethylester werden in 120 ml abs. Methanol aufgeschlämmt, 30 Minuten bei -5° mit H_2S und 4-5 Stunden mit H_2S und HCl-Gas behandelt. Dabei färbt sich das Gemisch nach 1,5-2 Stunden unter Ausfallen eines farblosen Niederschlags leicht rot. Die Aufarbeitung erfolgt genauso wie bei I. Nach dem Aufkochen in wässrigem Methanol erhält man ein farbloses Produkt, das gut löslich in Äther, Aceton, Essigester und Benzol, weniger gut in heißem Wasser, unlöslich in Petroläther ist. Umkristallisiert wird aus wässrigem Methanol: farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 188-189°.
Ausbeute: 7,9-8,6 g (= 68-74 % d. Th.)

4,289 mg Substanz 9,674 mg CO_2 1,854 mg H_2O
3,179 mg Substanz 0,178 ccm N 27°/720 mm
10,177 mg Substanz 10,110 mg $BaSO_4$

$C_{12}H_{11}NO_2S$	Ber.:	C 61,78	H 4,75	N 6,01	S 13,75
(233,29)	Gef.:	C 61,56	H 4,86	N 6,00	S 13,73

2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III).

6,9 g (0,04 Mol) 2-Phenyl-3-acetylpropionitril werden in 40 ml abs. Methanol 30-60 Minuten bei 0° mit H_2S behandelt, und anschließend unter guter Kühlung 4-5 Stunden gleichzeitig H_2S und HCl eingeleitet. Aus dem leicht rötlich gefärbten

Reaktionsgemisch wird das Lösungsmittel bei 40° im Vakuum abgezogen. Der gelbe Rückstand wird bei 0° mit 15 ml konz. HCl und 10 ml Wasser digeriert, nach einiger Zeit abgesaugt und mit sehr wenig eiskaltem, mit HCl-Gas gesättigtem Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum-Exsikkator erhält man farblose, feine Nadeln, die sich bei 135-140° braun färben und sich zwischen 166 und 170° zersetzen. Das Produkt ist etwas in konz. HCl löslich. Es löst sich glatt in konz. H_2SO_4, Eisessig, Methanol, Aceton und Dimethylformamid.
Ausbeute: 5,9-6,8 g (= 65-75 % d. Th.)

2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV).

14,1 g (0,06 Mol) 2-Phenyl-3-benzoylpropionitril werden in 350 ml abs. Methanol bei -5° 1 Stunde mit H_2S-Gas behandelt und dann 7-8 Stunden zu gleicher Zeit H_2S und HCl-Gas eingeleitet, wobei nach 2-3 Stunden eine Rotfärbung auftreten kann und ein farbloser Niederschlag ausfällt. Nach Abzug des Lösungsmittels bei 40-50° (Wasserbadtemperatur) wird der farblose bis leicht gelbe Rückstand mit 50 ml konz. HCl und 30-40 ml Wasser angerührt und unter guter Kühlung einige Zeit aufbewahrt. Das Produkt wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem, mit HCl-Gas gesättigtem Methanol gewaschen: farblose, lange Nadeln, die sich bei 135° violett färben und sich im Bereich von 155-195° vollständig zersetzen. IV ist gut löslich in Aceton, Methanol, Dimethylformamid und Eisessig. In konz. H_2SO_4 löst es sich mit roter Farbe, es ist unlöslich in konz. HCl.
Ausbeute: 13,3-14,7 g (=77-85 % d. Th.)

2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V).

1,4 g (0,005 Mol) 2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) werden in wenig Methanol aufgenommen, mit der gleichen Menge Wasser versetzt, aufgekocht, die gelbe Lösung filtriert und der sich beim Erkalten bildende Niederschlag nochmals aus 50-60 %igem Methanol umkristallisiert: farblose bis leicht gelbliche Blättchen, die unter geringer Zersetzung (Violettfärbung) bei 95-96° schmelzen. Das Produkt ist gut löslich in Alkoholen, Äther, Dioxan, Benzol, Dimethylformamid, schlecht in Petroläther, unlöslich in Wasser oder konz.

Salzsäure.
Ausbeute: 1,1 g (= 90 % d. Th.)

4,365 mg Substanz 12,331 mg CO_2 2,151 mg H_2O

$C_{16}H_{13}NS$ Ber.: C 76,46 H 5,21
(251,35) Gef.: C 77,10 H 5,51

1,1,2-Tricarbomethoxybutanon-(3) (VI).

4,5 g (0,02 Mol) 2-Amino-3,4-dicarbomethoxy-5-methylfuran [32] werden in 25 ml abs. Methanol gelöst, bei 0° 30 Minuten mit H_2S und 5 Stunden mit H_2S und HCl-Gas behandelt. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: farblose Blättchen, die bei 106-107° schmelzen.
Ausbeute: 1,7 g (= 35 % d. Th.)

4,894 mg Substanz 8,775 mg CO_2 2,540 mg H_2O

$C_{10}H_{14}O_7$ Ber.: C 48,78 H 5,73
(246,22) Gef.: C 48,94 H 5,81

Durch Aufkochen mit einer methanolischen 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung erhält man beim Abkühlen gelbe Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert bei 147-148° schmelzen.

4,634 mg Substanz 7,695 mg CO_2 1,870 mg H_2O
3,379 mg Substanz 0,407 ccm N 28°/719 mm

$C_{16}H_{18}N_4O_{10}$ Ber.: C 45,07 H 4,25 N 13,14
(426,35) Gef.: C 45,32 H 4,52 N 12,93

2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (VII).

3,5 g (0,02 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 20 ml 4n-NaOH 3 Stunden auf 60-65° erwärmt. Der anfänglich vorhandene Niederschlag löst sich nach etwa 30 Minuten auf. Das Reaktionsgemisch wird auf -20 bis -30° abgekühlt und mit 60 ml verdünnter Essigsäure (6ml Eisessig auf 54 ml Wasser) versetzt.

Dabei fällt ein gelbbraunes Produkt an, das einen Schmelzpunkt von 110-120° zeigt. Nach Umkristallisation aus Chloroform / Petroläther erhält man farblose Blättchen, die bei 130-132° unter Zersetzung schmelzen. Die Säure ist gut löslich in Alkoholen, Aceton, Äther, Benzol, unlöslich in Wasser und Petroläther.
Ausbeute: 2,1-2,3 g (= 68-74 % d. Th.)

2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII).

a) aus 2-Amino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (II)

2,3 g (0,01 Mol) II werden in 120 ml Methanol gelöst und 4 Stunden mit 30 ml 4n-NaOH auf 60-65° erwärmt. Das Gemisch färbt sich langsam dunkelbraun, wobei sich der anfänglich vorhandene Niederschlag nach etwa 2 Stunden auflöst. Es wird auf -20 bis -30° abgekühlt, unter Rühren mit 160 ml verdünnter Essigsäure (9 ml Eisessig und 151 ml Wasser) versetzt und einige Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Der braune Niederschlag wird abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und aus Chloroform / Petroläther umkristallisiert: farblose quadratische Blättchen, die bei 168-173° unter Zersetzung schmelzen und in Methanol, Aceton, Essigsäure, Essigester und Äther gut löslich, in Petroläther und Wasser unlöslich sind.
Ausbeute: 1,6-1,8 g (= 73-82 % d. Th.)

3,041 mg Substanz 0,178 ccm N 28°/725 mm

$C_{11}H_9NO_2S$ (219,27) Ber.: N 6,39
Gef.: N 6,33

b) aus 2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLIII).

o,3 g (0,001 Mol) XLIII werden in 10 ml halbkonzentrierter Natronlauge 60 Minuten auf 90° erwärmt. Das Produkt löst sich nicht auf. Nach dem Abkühlen wird 50 %ige Essigsäure zugegeben, der farblose Niederschlag abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen: zurückbleiben 0,1 g des Ausgangsproduktes (Schmelzpunkt 155-156°), aus dem Filtrat werden durch Zusatz von Wasser 0,1 g eines Produktes gewonnen, das aus Chloroform / Petroläther umkristallisiert zwischen 168 und

172° unter Zersetzung schmilzt.
Ausbeute: 0,1 g (= 48 % d. Th.)

3,985 mg Substanz 8,798 mg CO_2 1,456 mg H_2O

$C_{11}H_9NO_2S$ Ber.: C 60,26 H 4,14
(219,27) Gef.: C 60,25 H 4,08

2-Formylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-methylester(IX).

1,7 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden mit 6-7 ml wasserfreier Ameisensäure 1,5-2 Stunden auf 90° erwärmt. Das braune Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen mit etwas Wasser angerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Methanol als farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 132-133° erhalten. IX ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich.
Ausbeute: 1,6-1,9 g (= 81-95 % d. Th.)

4,576 mg Substanz 8,083 mg CO_2 1,843 mg H_2O
3,188 mg Substanz 0,210 ccm N 29°/729 mm

$C_8H_9NO_3S$ Ber.: C 48,23 H 4,55 N 7,03
(199,23) Gef.: C 48,56 H 4,54 N 7,14

2-Formylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-methylester (X).

2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (II) werden in 8 ml wasserfreier Ameisensäure 1,5 Stunden auf 90° erwärmt, abgekühlt, mit etwas Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Methanol in Form farbloser, langer Nadeln vom Schmelzpunkt 139-140° erhalten.
Ausbeute: 2,4 g (= 93 % d. Th.)

4,433 mg Substanz 9,759 mg CO_2 1,685 mg H_2O
3,235 mg Substanz 0,165 ccm N 28°/725 mm
9,748 mg Substanz 8,700 mg $BaSO_4$

$C_{13}H_{11}NO_3S$ Ber.: C 59,76 H 4,23 N 5,36 S 12,27
(261,31) Gef.: C 60,08 H 4,25 N 5,52 S 12,26

2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XI).

17,1 g (0,1 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden mit 20 ml Essigsäureanhydrid und 2 g wasserfreiem Natriumacetat 15 Minuten auf 90° erwärmt. Beim Abkühlen kristallisiert ein leicht braunes Produkt aus, das mit etwas Methanol und Wasser angerührt, abgesaugt und aus wässrigem Methanol in Form farbloser Nadeln erhalten wird. XI schmilzt bei 96-97° und ist in allen organischen Lösungsmitteln gut löslich.
Ausbeute: 17,3-18,1 g (= 81-85 % d. Th.)

4,480 mg Substanz 8,370 mg CO_2 2,088 mg H_2O
4,417 mg Substanz 2,005 mg SO_4

$C_9H_{11}NO_3S$	Ber.:	C 50,69	H 5,20	S 15,04
(213,26)	Gef.:	C 50,99	H 5,21	S 15,16

2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XII).

2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (II) werden mit 6 ml Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze wasserfreiem Natriumacetat 5-10 Minuten auf 90° erwärmt. Beim Abkühlen fällt eine fast farblose Substanz aus, die aus Methanol in farblosen langen Nadeln vom Schmelzpunkt 142-143° kristallisiert und gut löslich in Alkoholen, Benzol, Aceton, Äther, unlöslich in Petroläther und Wasser ist.
Ausbeute: 2,1-2,4 g (= 76-87 % d. Th.)

4,640 mg Substanz 10,364 mg CO_2 2,034 mg H_2O
2,930 mg Substanz 0,140 ccm N 28°/729 mm
3,800 mg Substanz 1,298 mg SO_4

$C_{14}H_{13}NO_3S$	Ber.:	C 61,07	H 4,76	N 5,09	S 11,65
(275,33)	Gef.:	C 60,96	H 4,90	N 5,20	S 11,41

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (XIII).

1,6 g (0,01 Mol) 2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (VII) werden mit 4 ml Essigsäureanhydrid angerührt und kurze Zeit im siedenden Wasserbad gehalten. Aus der braunen Lösung fällt beim Abkühlen ein Niederschlag aus, der aus

Chloroform / Petroläther in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 192-193° (unter Zersetzung) erhalten wird. Das Produkt ist sehr gut löslich in Alkoholen, Aceton, Äther, Chloroform, Benzol, wenig löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser.
Ausbeute: 1,6-1,7 g (= 80-85 % d. Th.)

3,375 mg Substanz 0,219 ccm N 27°/724 mm

$C_8H_9NO_3S$ Ber.: N 7,03
(199,23) Gef.: N 7,04

2-Acetylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (XIV).

1,1 g (0,005 Mol) 2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII) werden mit 4 ml Essigsäureanhydrid 5 Minuten auf 90° erwärmt, wobei Braunfärbung und geringe Gasentwicklung auftritt. Nach dem Abkühlen wird mit etwas Methanol und Wasser angerührt, der dabei ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert: farblose Kristalle, die unter Decarboxylierung bei 244-247° schmelzen. Sie sind gut löslich in Alkoholen, Aceton, unlöslich in Petroläther und Wasser.
Ausbeute: 2,1 g (= 81 % d. Th.)

3,037 mg Substanz 0,146 ccm N 28°/725 mm

$C_{13}H_{11}NO_3S$ Ber.: N 5,36
(261,31) Gef.: N 5,45

2-Acetylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XV).

1,1 g (0,005 Mol) 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) werden mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze wasserfreiem Natriumacetat 5 Minuten auf 90° erwärmt. Aus der rotvioletten Lösung fällt beim Abkühlen ein dunkelgefärbter Niederschlag aus, der durch Aufkochen mit Aktivkohle in Ligroin gereinigt wird: farblose Prismen, die bei 129-130° schmelzen. Sie sind gut löslich in Alkoholen, Aceton, Essigester, Essigsäure, Äther und Benzol, unlöslich in Wasser, Petroläther und n-Hexan.

Ausbeute: 0,6-0,7 g (= 54-63 % d. Th.)

4,202 mg Substanz 10,373 mg CO_2 2,212 mg H_2O

$C_{13}H_{13}NOS$ Ber.: C 67,50 H 5,66
(231,32) Gef.: C 67,37 H 5,89

2-Acetylamino-3,5-diphenylthiophen (XVI).

2,5 g (0,01 Mol) 2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V) werden mit 2,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Dabei löst sich das Amin sofort auf. Unter starker Wärmeentwicklung fällt die Acetylverbindung als rötlich violettes Produkt an. Durch Reinigen mit Aktivkohle in wässrigmethanolischer Lösung erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 162-163°. Die Verbindung ist gut löslich in Alkoholen, Aceton, Benzol, unlöslich in Petroläther und n-Hexan.
Ausbeute: 2,4-2,6 g (= 83-90 % d. Th.)

4,490 mg Substanz 12,138 mg CO_2 2,175 mg H_2O

$C_{18}H_{15}NOS$ Ber.: C 73,69 H 5,15
(293,39) Gef.: C 73,78 H 5,42

2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XVII).

1,7 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden in 5 ml trockenem Pyridin und 3,5 ml Benzoylchlorid 15 Minuten auf 90° erwärmt und dann 10-20 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die dunkelbraune Lösung wird in 30 ml 2 n-H_2SO_4 eingetragen, die überstehende wässrige Lösung abgegossen und das zurückbleibende schmierige Produkt mit etwas Methanol angerührt: farblose Kristalle, die aus Essigester in Form farbloser Prismen vom Schmelzpunkt 169-170° anfallen. Sie sind schwer löslich in Methanol, gut löslich in Essigester, Äther, Benzol, Aceton, unlöslich in Petroläther und Wasser.
Ausbeute: 2,3-2,5 g (= 84-91 % d. Th.)

4,120 mg Substanz 9,165 mg CO_2 1,755 mg H_2O
3,150 mg Substanz 0,149 ccm N 25°/726 mm
4,108 mg Substanz 1,417 mg SO_4

$C_{14}H_{13}NO_3S$	Ber.:	C 61,07	H 4,76	N 5,09	S 11,65
(275,33)	Gef.:	C 60,71	H 4,76	N 5,18	S 11,52

2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XVIII).

2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (II) werden in 10 ml Pyridin und 3,5 ml Benzoylchlorid 10-15 Minuten auf 90° erwärmt und 10-20 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei XVII. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man farblose Blättchen, die bei 192-193° schmelzen, schwer löslich in Methanol oder Äther, gut löslich in Essigester und Butylacetat sind.
Ausbeute: 2,7-3,0 g (= 80-89 % d. Th.)

4,643 mg Substanz 11,518 mg CO_2 1,916 mg H_2O

$C_{19}H_{15}NO_3S$	Ber.:	C 67,64	H 4,48
(337,40)	Gef.:	C 67,70	H 4,61

2-Benzoylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XIX).

1,1 g (0,005 Mol) 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) werden in 10 ml abs. Benzol mit 0,7 g (0,005 Mol) Benzoylchlorid 10-12 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Unter HCl-Entwicklung färbt sich das Gemisch violett. Nach Abzug des Lösungsmittels bis auf 2-3 ml wird mit n-Hexan angerührt, worauf ein violettes Produkt anfällt, das durch Aufkochen mit Ligroin unter Zusatz von Aktivkohle gereinigt wird: farblose lange Nadeln, die bei 111-112° schmelzen und sich in Ligroin, Dioxan, Essigester, Chloroform, Äther, Methylenchlorid gut lösen. Sie sind schlecht löslich in Alkoholen, unlöslich in Petroläther und n-Hexan.
Ausbeute: 1,1-1,3 g (= 79-88 % d. Th.)

4,783 mg Substanz 12,916 mg CO_2 2,324 mg H_2O

$C_{18}H_{15}NOS$	Ber.:	C 73,69	H 5,15
(293,39)	Gef.:	C 73,70	H 5,43

2-Benzoylamino-3,5-diphenylthiophen (XX).

2,9 g (0,01 Mol) 2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) werden in 20 ml abs. Benzol mit 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei XIX. Es resultieren aus Benzol farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 170-171°. Die Verbindung ist gut löslich in Benzol, Dimethylformamid, Butanol, Essigsäure, schlecht in Methanol, Äthanol und Cyclohexan.
Ausbeute: 2,9-3,1 g (= 82-87 % d. Th.)

5,244 mg Substanz 15,008 mg CO_2 2,392 mg H_2O

$C_{23}H_{17}NOS$ Ber.: C 77,71 H 4,82
(355,46) Gef.: C 78,10 H 5,10

2-(4'-Nitro-)-benzalamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XXI).

0,85 g (0,005 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden in 20 ml trockenem Benzol mit 0,75 g (0,005 Mol) 4-Nitrobenzaldehyd unter Zuhilfenahme eines Wasserabscheiders 45 Minuten auf 120-130° erhitzt. Das Lösungsmittel wird bis auf einige ml abgezogen, der Rückstand unter guter Kühlung mit Petroläther digeriert: der braungelbe Niederschlag wird abgesaugt und aus verdünntem Aceton (Aceton: Wasser = 2:1) in Form goldgelber langer Nadeln erhalten, die bei 129-130° schmelzen und sehr gut in Benzol, Aceton, Methanol, schlecht in Petroläther und Ligroin löslich sind.
Ausbeute: 1,0 g (= 66 % d. Th.)

4,596 mg Substanz 9,230 mg CO_2 1,643 mg H_2O
2,863 mg Substanz 0,242 ccm N 27°/724 mm
4,208 mg Substanz 1,310 mg SO_4

$C_{14}H_{12}N_2O_4S$ Ber.: C 55,25 H 3,97 N 9,21 S 10,54
(304,33) Gef.: C 54,81 H 4,00 N 9,16 S 10,39

2-Benzalamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XXII).

1,1 g (0,005 Mol) 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) werden mit 1 ml (0,01 Mol) Benzaldehyd eine Stunde auf 140° erhitzt. Durch intensives Kühlen fällt aus dem tief-

braun gefärbten Reaktionsgemisch ein Niederschlag aus, der mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen wird. Aus dem Filtrat erhält man durch Digerieren mit kaltem Methanol noch eine zusätzliche Menge des gewünschten Produkts, das aus 70-80 %igem Methanol in Form hellgelber Blättchen vom Schmelzpunkt 83-84° anfällt.
Ausbeute: 0,45 g (= 33 % d. Th.)

4,822 mg Substanz 13,769 mg CO_2 2,379 mg H_2O
2,944 mg Substanz 0,148 ccm N 29°/716 mm
4,572 mg Substanz 1,524 mg SO_4

$C_{18}H_{15}NS$	Ber.:	C 77,94	H 5,45	N 5,05	S 11,56
(277,39)	Gef.:	C 77,93	H 5,52	N 5,35	S 11,13

2-Benzalamino-3,5-diphenylthiophen (XXIII).

0,5 g (0,002 Mol) 2-Amino-3,5-diphenylthiophen (V) werden mit 5 ml (0,49 Mol) Benzaldehyd eine Stunde auf 130-140° erhitzt. Aus der dunkelroten Lösung fällt bei guter Kühlung eine gelbe Substanz aus, die aus Methanol in langen, gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 147-148° kristallisiert. XXIII ist löslich in Alkoholen, Benzol, Petroläther, Aceton und Eisessig.
Ausbeute: 0,5 g (= 73 % d. Th.)

4,563 mg Substanz 13,666 mg CO_2 2,130 mg H_2O
4,401 mg Substanz 1,262 mg SO_4

$C_{23}H_{17}NS$	Ber.:	C 81,38	H 5,05	S 9,45
(339,46)	Gef.:	C 81,74	H 5,22	S 9,57

Die gleiche Verbindung läßt sich auch aus dem Hydrochlorid des 2-Amino-3,5-diphenylthiophens (IV) in 39 %iger Ausbeute darstellen, indem man analog der Vorschrift unter XXII arbeitet.

3-Carbomethoxy-5-methylthiophen-(2<azo>1)-2-hydroxy-naphthalin (XXIV).

0,85 g (0,005 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden in 30 ml Wasser und 2 ml konz. HCl heiß gelöst.

In die filtrierte und auf 0° gekühlte Lösung werden 5 ml (0,005 Mol) einer n-$NaNO_2$-Lösung eingetropft. Das gelbe, trübe Reaktionsgemisch wird nochmals filtriert, und dann in eine mit Eisbrocken versetzte Lösung von 0,7 g (0,005 Mol) ß-Naphthol, 0,7 g NaOH und 1,2 g Na_2CO_3 in 15 ml Wasser eingegossen. Dabei bilden sich rotbraune Flocken, die noch 30 Minuten gerührt werden. Es wird abgesaugt, der rotbraune Farbstoff aus Aceton umkristallisiert: lange rotbraune Nadeln vom Schmelzpunkt 182-183°. Sie sind gut löslich in Methanol, Eisessig, Benzol, Dimethylformamid, Essigester, Aceton, schwer in Äther und Petroläther.
Ausbeute: 1,25 g (= 76 % d. Th.)

4,743 mg Substanz 10,920 mg CO_2 1,950 mg H_2O
3,167 mg Substanz 0,265 ccm N 28°/716 mm

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$ (326,38) Ber.: C 62,56 H 4,32 N 8,58
Gef.: C 62,83 H 4,60 N 8,94

3-Phenyl-5-methylthiophen-(2‹azo›1)-2-hydroxynaphthalin (XXV).

1,35 g (0,006 Mol) 2-Amino-3-phenyl-5-methylthiophenhydrochlorid (III) werden in 15 ml Eisessig unter Eiskühlung langsam mit 0,7 g (0,01 Mol)-$NaNO_2$ in 4 ml Wasser versetzt. Das Gemisch färbt sich rasch rotbraun. Die filtrierte Diazoniumlösung wird in eine mit Eisbrocken versehene Lösung von 0,9 g (0,006 Mol) ß-Naphthol in 40 ml halbkonzentrierter Natronlauge eingerührt. Dabei fällt ein hellroter Farbstoff an, der abgesaugt und aus Butylacetat umkristallisiert wird: rotbraune Blättchen mit grünem Oberflächenglanz vom Schmelzpunkt 182-183°.
Ausbeute: 1,3 g (= 62 % d. Th.)

4,508 mg Substanz 12,211 mg CO_2 1,970 mg H_2O
2,973 mg Substanz 0,236 ccm N 28°/716 mm

$C_{21}H_{16}N_2OS$ (344,44) Ber.: C 73,23 H 4,68 N 8,13
Gef.: C 73,92 H 4,89 N 8,48

3,5-Diphenylthiophen-(2<azo>1)-2-hydroxynaphthalin (XXVI).

a.) Diazotierung mit Natriumnitrit in Eisessig.

1,4 g (0,005 Mol) 2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) werden in 40 ml Eisessig gelöst und in einer Eis-Kochsalzmischung unter gutem Rühren mit 0,7 g (0,01 Mol) $NaNO_2$ in 4 ml Wasser versetzt. Die dunkelbraune Diazoniumlösung wird filtriert und in eine eisgekühlte Lösung von 0,7 g (0,005 Mol) ß-Naphthol in 80 ml halbkonzentrierter Natronlauge eingetropft. Nach 30-minutigem Rühren wird der rote, flockige Niederschlag abgesaugt und aus Butylacetat umkristallisiert: rotbraune, lange Nadeln vom Schmelzpunkt 183-184°.
Ausbeute: 1,4 g (= 69 % d. Th.)

b.) Diazotierung mit Isoamylnitrit in Eisessig.

1,4 g (0,005 Mol) IV werden in 10 ml Eisessig unter guter Kühlung (wobei das Gemisch fest wird) tropfenweise mit 1 ml (0,0068 Mol) Isoamylnitrit versetzt. Aus der dunkelbraunen Lösung fällt bei Zugabe von Äther ein brauner Niederschlag aus: 0,6 g (= 40 % d. Th.) Diazoniumchlorid. Dieses Produkt wird in 40 ml kaltem Wasser aufgenommen und filtriert. Die klare gelbe Lösung wird in eine eiskalte alkalische ß-Naphthollösung (0,3 g = 0,002 Mol in 10 ml 2 n-NaOH) eingerührt. Dabei fallen rotviolette Flocken aus, die nach 15-minutigem Rühren mit Eisessig angesäuert und abgesaugt werden. Aus Butylacetat kristallisieren rotbraune, lange Nadeln aus, die bei 183-184° schmelzen.
Ausbeute: 0,7 g (= 34 % d. Th. bezogen auf IV; 87 % d. Th. bezogen auf das Diazoniumsalz).

4,018 mg Substanz 11,295 mg CO_2 1,970 mg H_2O
3,237 mg Substanz 0,211 ccm N 28°/716 mm
4,153 mg Substanz 1,021 mg SO_4

$C_{26}H_{18}N_2OS$	Ber.:	C 76,82	H 4,46	N 6,89	S 7,89
(406,51)	Gef.:	C 76,72	H 4,48	N 6,96	S 8,21

5-Methyl-thiophencarbonsäure-(3)-methylester (XXVII).

5,1 g (0,03 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen

(I) werden in 12 ml konz. HCl und 160 ml Wasser heiß gelöst, filtriert und bei 0° innerhalb 30 Minuten mit 2,1 g (0,03 Mol) $NaNO_2$ in 30 ml Wasser versetzt. Die gelbe Diazoniumlösung wird filtriert und langsam in 20 ml eisgekühlte 50 %ige unterphosphorige Säure eingetragen. Fast augenblicklich setzt Stickstoffentwicklung ein. Das Reaktiongemisch wird 15 Stunden im Kühlschrank und 5 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, wobei sich ein braunschwarzes, harziges Produkt bildet, das abgetrennt wird. Die wässrige Phase wird zweimal mit 50 ml Äther extrahiert und mit der Esterschicht vereinigt. Nach dem Waschen mit Wasser und 20 %iger NaOH wird über K_2CO_3 getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach einem kurzen Vorlauf gehen bei $54^{\circ}/0,2$ torr 2,5 g (= 53 % d. Th.) einer farblosen, esterartig riechenden Flüssigkeit über.

4,663 mg Substanz 9,225 mg CO_2 2,150 mg H_2O

$C_7H_8O_2S$	Ber.:	C 53,82 H 5,16
(156,21)	Gef.:	C 53,99 H 5,16

2,4-Diphenylthiophen (XXVIII).

1,4 g (0,005 Mol) 2-Amino-3,5-diphenylthiophenhydrochlorid (IV) werden mit 3 ml konz. HCl und 3 ml Wasser in einer Aceton/Trockeneismischung derart gekühlt, daß die Masse erstarrt. Tropfenweise werden unter gutem Rühren 5 ml einer n-$NaNO_2$ Lösung hinzugegeben, wobei sich das Gemisch braun färbt. Nach 20 Minuten gibt man 10 ml Wasser hinzu und läßt langsam auftauen. Nach Zusatz von 40 ml Eiswasser wird in eine gekühlte Saugflasche abgenutscht. Das gelbe, sich rasch trübende Filtrat wird in eine eiskalte Lösung von 3,5 ml 50 %ige unterphosphorige Säure eingegossen. Sofort setzt Stickstoffentwicklung ein. Es wird 20 Stunden bei -5° und 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der blaugrüne Niederschlag wird abgesaugt, in methanolischer Lösung mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert und mit etwas Wasser versetzt: das dabei auftretende farblose Produkt wird aus wenig Methanol umkristallisiert: leicht gelb gefärbte Blättchen vom Schmelzpunkt 119-120°.

Ausbeute: 0,35 g (= 29 % d. Th.)

4,712 mg Substanz 13,980 mg CO_2 2,080 mg H_2O

$C_{16}H_{12}S$	Ber.:	C 81,32	H 5,12	
(236,34)	Gef.:	C 80,97	H 4,94	

6-Methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXIX).

a.) Darstellung aus 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I).

1,7 g (0,01 Mol) I werden mit 10 ml Formamid 75 Minuten auf 180-190° erhitzt. Aus der dunkelroten Lösung fällt beim Abkühlen nach Zusatz von etwas Wasser ein rötlich braunes Produkt aus, das aus Butylacetat in Form farbloser feiner Nadeln kristallisiert. Das Produkt sublimiert ab 235° und schmilzt bei 260-262° (im geschlossenen Rohr bei 312-315°). Es ist löslich in verdünnter Lauge, in viel heißem Wasser, gut in Benzol, weniger gut in Aceton und Äther, unlöslich in Petroläther.
Ausbeute: 1,1 g (= 59 % d. Th.)

4,729 mg Substanz 8,780 mg CO_2 1,500 mg H_2O
3,040 mg Substanz 0,474 ccm N 28°/725 mm
4,069 mg Substanz 2,383 mg SO_4

$C_7H_6N_2OS$	Ber.:	C 50,59	H 3,64	N 16,86	S 19,29
(116,21)	Gef.:	C 50,67	H 3,55	N 16,87	S 19,56

b.) Darstellung aus 3-Amino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXI).

0,9 g (0,005 Mol) LXI werden in 2 ml konz. HCl und 15 ml H_2O aufgeschlämmt und unter Rühren bei 0° mit 6 ml einer n-$NaNO_2$-Lösung versetzt. Nach einstündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wird das Gemisch in 30 ml 2n-NaOH eingetragen, filtriert und das Filtrat mit 2n-HCl angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag kann aus viel Methanol umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 260-262°.
Ausbeute: 0,5 g (= 54 % d. Th.)

6-Phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXX).

1,1 g (0,005 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (II) werden mit 10 ml Formamid 1 Stunde auf 200° erhitzt. Aus der leicht rot gefärbten Lösung kristallisiert beim Abkühlen ein gelbes Produkt aus, das aus Butylacetat in Form farbloser langer Blättchen vom Schmelzpunkt 252-253° erhalten wird. XXX ist gut löslich in Alkoholen, Aceton, Toluol, schlecht löslich in heißer Lauge, unlöslich in Wasser, Ligroin, Methylcyclohexan.
Ausbeute: 0,6 g (= 53 % d. Th.)

3,502 mg Substanz 0,397 ccm N 27°/724 mm

$C_{12}H_8N_2OS$ Ber.: N 12,27
(228,28) Gef.: N 12,29

4-Chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXI).

0,8 g (0,005 Mol) 6-Methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4 (3H)-on (XXIX) werden mit 1,5 g PCl_5 und 6 ml $POCl_3$ 2,5 Stunden auf 130-150° erhitzt. Hierauf wird das $POCl_3$ im Vakuum abgezogen, der braune Rückstand mit eiskaltem Wasser herausgelöst, abfiltriert, getrocknet und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers bleibt eine leicht braune Substanz zurück, die aus Dimethylformamid-Wasser (5:1) umkristallisiert wird: farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 86-88°. Das Produkt ist löslich in Aceton, Alkohol, Äther, Butylacetat, unlöslich in Wasser.
Ausbeute: 0,5 g (= 54 % d. Th.)

4,701 mg Substanz 7,875 mg CO_2 1,320 mg H_2O
3,191 mg Substanz 0,442 ccm N 24°/722 mm
9,898 mg Substanz 12,260 mg $BaSO_4$

$C_7H_5ClN_2S$ Ber.: C 45,53 H 2,73 N 15,17 S 17,37
(184,66) Gef.: C 45,72 H 3,14 N 15,13 S 17,01

2,4-Dioxo-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXII).

1,7 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden mit 3,4 g Harnstoff 4 Stunden auf 220-230° erhitzt.

Unter Dunkelfärbung und kräftiger NH_3-Entwicklung schmilzt das Reaktionsgemisch, um nach 30 Minuten fest zu werden. Das schwarzbraune Produkt wird mit 10 ml 2n-NaOH versetzt und nach einer Stunde von einem schwarzen Rückstand abfiltriert (0,2-0,6 g), das Filtrat mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert und mit verdünnter Essigsäure angesäuert: es resultiert eine tiefdunkelbraune Substanz, die sich minimal in verdünnter Essigsäure löst, in allen übrigen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. XXXII schmilzt nicht bis 330°.
Ausbeute: 1,0-1,1 g (= 56-61 % d. Th.)

2,4-Dioxo-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin (XXXIII).

2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (II) werden mit 4,6 g Harnstoff wie unter XXXII erhitzt. Das dunkelbraune Rohprodukt wird in 20 ml 2n-NaOH etwa 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, von einer beträchtlichen Menge eines tiefschwarzen Rückstandes (0,5 g) abgesaugt, das Filtrat mit Aktivkohle aufgekocht und mit verdünnter Essigsäure angesäuert. Der leicht braune Niederschlag löst sich in 2n-NaOH unter Ausbildung einer blauvioletten Fluoreszenz. In allen organischen Lösungsmitteln ist er unlöslich und schmilzt nicht bis 350°.
Ausbeute: 0,8-0,9 g (= 33-38 % d. Th.)

1,3,6-Trimethyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin (XXXIV).

1,8 g (0,01 Mol) XXXII werden in 5 ml 2n-NaOH gelöst und tropfenweise bei Raumtemperatur mit 1,8 ml Dimethylsulfat versetzt, wobei Erwärmung eintritt. Es wird 3 Stunden gerührt und 10 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das tiefschwarz gefärbte Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Äther extrahiert, der Ätherauszug mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers bleibt ein farbloses Produkt zurück, das aus verdünntem Methanol umkristallisiert wird: farblose feine Nadeln, die bei 148-150° schmelzen.
Ausbeute: 0,2 g (= 9 % d. Th.)

4,159 mg Substanz 7,640 mg CO_2 1,830 mg H_2O
2,943 mg Substanz 0,346 ccm N 28°/726 mm

$C_9H_{10}N_2O_2S$	Ber.:	C 51,41	H 4,79	N 13,32
(210,26)	Gef.:	C 51,78	H 5,09	N 13,08

1,3-Dimethyl-6-phenyl-2,4-dioxothieno[2,3-d]pyrimidin (XXXV).

1,2 g (0,005 Mol) XXXIII werden in 3 ml 2n-NaOH gelöst und mit 0,9 ml Dimethylsulfat versetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter XXXIV. Umkristallisiert aus verdünnter Essigsäure erhält man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 203-205°.
Ausbeute: 0,3 g (= 23 % d. Th.)

4,391 mg Substanz 9,925 mg CO_2 1,770 mg H_2O
2,987 mg Substanz 0,291 ccm N 29°/726 mm

$C_{14}H_{12}N_2O_2S$	Ber.:	C 61,75	H 4,44	N 10,29
(272,33)	Gef.:	C 61,68	H 4,51	N 10,55

2-Mercapto-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXXVI).

1,7 g (0,01 Mol) 2-Amino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (I) werden mit 2 g Thioharnstoff 3 Stunden auf 190-210° erhitzt. Das tiefschwarze schmierige Reaktionsprodukt wird mit 10 ml 2n-NaOH 30 Minuten am siedenden Wasserbad gehalten, von beträchtlichen Mengen eines schwarzbraunen Rückstandes abgesaugt und mit 2n-HCl neutralisiert: es resultiert ein rötlich gelber Niederschlag, der nicht umkristallisiert werden kann und nicht bis 280° schmilzt.
Ausbeute: 0,8 g (= 40 % d. Th.)

2-Methylmercapto-3,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XXXVII).

1,0 g (0,005 Mol) XXXVI werden in 5 ml 2n-NaOH gelöst und unter Rühren mit 0,9 ml Dimethylsulfat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt und der Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein fast farbloses Produkt zurück, das aus wässrigem Methanol umkristallisiert wird: farblose, feine Blättchen, die bei 104-105° schmelzen.
Ausbeute: 0,4 g (= 35 % d. Th.)

3,712 mg Substanz 6,425 mg CO_2 1,500 mg H_2O

$C_9H_{10}N_2OS_2$ (226,33) Ber.: C 47,76 H 4,45
Gef.: C 47,72 H 4,57

2,6-Dimethyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XL).

2,0 g (0,01 Mol) 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (XIII) werden mit 6 ml Essigsäureanhydrid 1,5 Stunden auf 130-140° erhitzt. Die schwarzbraune Lösung wird mit etwas Wasser und Methanol unter Kühlung angerührt, der dunkel gefärbte Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wenig Methanol umkristallisiert: farblose Kristalle, die bei 134-135° schmelzen und in Methanol, Aceton, Chloroform gut löslich, in Wasser und Petroläther nicht löslich sind.
Ausbeute: 1,0 g (= 55 % d. Th.)

2,940 mg Substanz 0,215 ccm N 24°/730 mm
2,518 mg Substanz 1,348 mg SO_4

$C_8H_7NO_2S$ (181,22) Ber.: N 7,73 S 17,70
Gef.: N 8,08 S 17,86

2-Phenyl-6-methyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLI).

1,6 g (0,01 Mol) 2-Amino-5-methylthiophencarbonsäure-(3) (VII) werden in 5 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 3,5 ml Benzoylchlorid versetzt, wobei starke Erwärmung auftritt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird noch 5 Minuten auf 90° erwärmt, einige Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann in 20 ml 2n-H_2SO_4 eingerührt. Die überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert und der Rückstand mit etwas Methanol digeriert: farblose Kristalle, die aus viel Methanol umkristallisiert, bei 159-161° schmelzen. Sie sind gut löslich in Benzol, Chloroform, weniger gut in Alkoholen und Äther, unlöslich in Petroläther und Wasser.
Ausbeute: 1,6-1,7 g (= 67-71 % d. Th.)

4,225 mg Substanz 9,926 mg CO_2 1,424 mg H_2O
2,935 mg Substanz 0,163 ccm N 25°/730 mm
2,341 mg Substanz 0,905 mg SO_4

$C_{13}H_9NO_2S$	Ber.:	C 64,18	H 3,73	N 5,76	S 13,18
(243,29)	Gef.:	C 64,11	H 3,77	N 6,10	S 12,91

2-Methyl-6-phenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLII).

2,6 g (0,01 Mol) 2-Acetylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (XIV) werden mit 6 ml Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf 140-160° erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert ein leicht gelbes Produkt aus, das abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert wird. Die leicht gelben Nadeln schmelzen bei 166-168°.
Ausbeute: 1,4-1,5 g (= 58-63 % d. Th.)

3,086 mg Substanz 0,167 ccm N 27°/726 mm
9,818 mg Substanz 9,180 mg $BaSO_4$

$C_{13}H_9NO_2S$	Ber.:	N 5,76	S 13,18
(243,29)	Gef.:	N 5,88	S 12,84

2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLIII).

2,2 g (0,01 Mol) 2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII) werden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 3,5 ml Benzoylchlorid versetzt. Dabei färbt sich das Gemisch unter starker Erwärmung dunkelbraun. Es wird noch 5 Minuten im siedenden Wasserbad gehalten, einige Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die braunschwarze schmierige Masse wird mit etwas Methanol angerührt: lange gelbe Nadeln scheiden sich ab, die nochmals aus viel Äthanol umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 155-156°. Das Produkt ist löslich in Äther, Benzol, Chloroform, Aceton, unlöslich in Petroläther und Wasser.
Ausbeute: 2,3-2,5 g (= 75-81 % d. Th.)

3,954 mg Substanz 10,287 mg CO_2 1,368 mg H_2O
9,148 mg Substanz 6,940 mg $BaSO_4$

$C_{18}H_{11}NO_2S$	Ber.:	C 70,80	H 3,63	S 10,50
(305,36)	Gef.:	C 71,00	H 3,87	S 10,42

5,5'-Diphenyl-2,2'-dithienylamin (XLIV).

1,1 g (0,005 Mol) 2-Amino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3) (VIII) werden mit 4 ml Eisessig am siedenden Wasserbad erwärmt, bis die CO_2-Entwicklung aufhört. Dabei färbt sich das Gemisch tiefbraun. Beim Abkühlen fällt ein grün gefärbter Niederschlag aus, der aus Dimethylformamid/Methanol umkristallisiert wird: farblose Kristalle, die bei 201-204° unter Zersetzung schmelzen. XLIV löst sich in konz. H_2SO_4 mit braungelber Farbe, bei Zusatz von HNO_3 entsteht ein rotbrauner Farbstoff. Bei längerem Aufbewahren färbt sich das Produkt grün.
Ausbeute: 0,75 g (= 45 % d. Th.)

4,382 mg Substanz 11,532 mg CO_2 1,844 mg H_2O

$C_{20}H_{15}NS_2$ Ber.: C 72,03 H 4,53
(333,48) Gef.: C 71,82 H 4,71

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLV).

a.) Darstellung mit wässrigem Ammoniak.

1,1 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XI) werden mit 50 ml konzentriertem wässrigem NH_3 60-70 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, wobei sich das Reaktionsprodukt nicht auflöst. Es wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0,75 g (= 75 % d. Th.)

b.) Darstellung mit alkoholischem Ammoniak.

2,1 g (0,01 Mol) XI werden in 125 ml Methanol unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung mit gasförmigem NH_3 gesättigt und 30 Tage bei Raumtemperatur unter Verschluß aufbewahrt. Es wird mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, gekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert in Form farbloser Blättchen erhalten, die ab 235° sublimieren und bei 261-262° vollständig geschmolzen sind. Das Produkt ist löslich in Alkoholen, Aceton, Äther, Essigester, Benzol, 4n-NaOH, unlöslich in Wasser und Petroläther.
Ausbeute: 1,6 g (= 80 % d. Th.)

4,652 mg Substanz 8,310 mg CO_2 2,090 mg H_2O
3,014 mg Substanz 0,406 ccm N 30°/715 mm
3,802 mg Substanz 1,846 mg SO_4

$C_8H_{10}N_2O_2S$	Ber.:	C 48,47	H 5,08	N 14,13	S 16,16
(198,25)	Gef.:	C 48,74	H 5,03	N 14,26	S 16,22

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVI).

a.) Aus 2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XVII).

1,4 g (0,005 Mol) XVII werden in 150 ml Methanol aufgeschlämmt, unter guter Kühlung mit NH_3 gesättigt und 30 Tage bei Raumtemperatur unter Verschluß aufbewahrt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 30-40° bis auf die Hälfte abgezogen und mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus 90 %igem Methanol in Form farbloser Blättchen erhalten, die bei 193-196° schmelzen. Sie sind löslich in Alkoholen, Aceton, weniger gut in Äther, unlöslich in Wasser.
Ausbeute: 1,1-1,2 g (= 87-93 % d. Th.)

4,654 mg Substanz 10,223 mg CO_2 1,843 mg H_2O
3,731 mg Substanz 1,369 mg SO_4

$C_{13}H_{12}N_2O_2S$	Ber.:	C 59,98	H 4,65	S 12,32
(260,32)	Gef.:	C 59,94	H 4,43	S 12,26

b.) Aus 2-Phenyl-6-methyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLI).

0,6 g (0,0025 Mol) XLI werden in 20 ml konz. wässrigem NH_3 120 Stunden geschüttelt, wobei ein Teil des Ausgangsprodukts in Lösung geht. Das nicht umgesetzte XLI (0,25 g) wird abgesaugt und aus dem Filtrat durch Ansäuern mit 2n-HCl ein farbloser Niederschlag ausgefällt, der aus wässrigem Methanol umkristallisiert wird: farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 193-196°.
Ausbeute: 0,3 g (= 46 % d. Th.)

2-Acetylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVII).

1,4 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-phenyl-thiophen (XII) werden in 100 ml abs. Methanol unter Kühlung mit NH_3 gesättigt, 45 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann das Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte eingeengt, mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert: farblose lange Nadeln, die bei 235-237° schmelzen und sich in Alkoholen, Aceton, Äther und 2n-NaOH lösen.
Ausbeute: 1,0-1,1 g (= 77-85 % d. Th.)

4,348 mg Substanz 9,553 mg CO_2 1,741 mg H_2O
2,830 mg Substanz 1,055 mg SO_4

$C_{13}H_{12}N_2O_2S$ (260,32) Ber.: C 59,98 H 4,65 S 12,32
Gef.: C 59,96 H 4,48 S 12,44

2-Benzoylamino-5-phenyl-thiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVIII)

a.) aus 2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-phenyl-thiophen (XVIII).

1,7 g (0,005 Mol) XVIII werden in 150 ml abs. Methanol aufgeschlämmt und bei -30° mit NH_3 gesättigt. Unter gelegentlichem Umschütteln wird 30-40 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, wobei nur ein geringer Teil des Ausgangsprodukts in Lösung geht. Es wird abgesaugt und aus dem Filtrat durch Zusatz von 150 ml Wasser ein farbloses Produkt ausgefällt, das aus verdünntem Methanol in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 259-261° erhalten wird.
Ausbeute: 0,3 g (= 18 % d. Th.)

2,622 mg Substanz 0,764 mg SO_4

$C_{18}H_{14}N_2O_2S$ (322,39) Ber.: S 9,95
Gef.: S 9,73

b.) aus 2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-on(XLIII).

0,6 g (0,002 Mol) XLIII werden in 30 ml Methanol aufgenommen und mit 10 ml konz. wässrigem NH_3 2 Stunden auf 40° erwärmt.

Dabei fällt ein farbloser Niederschlag (0,35 g = 52 % d. Th.) aus, der abfiltriert und aus Essigester umkristallisiert wird: farblose Blättchen, die bei 192-193° schmelzen. Die Analyse zeigt, dass es sich um XVIII handelt:

4,750 mg Substanz 11,770 mg CO_2 1,985 mg H_2O

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337,40) Ber.: C 67,64 H 4,48
Gef.: C 67,63 H 4,67

Aus dem Filtrat erhält man durch Zusatz von 2n-HCl einen farblosen Niederschlag, der aus verdünntem Methanol in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 258-261° anfällt.
Ausbeute: 0,1 g (= 16 % d. Th.)

2,6-Dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XLIX).

a.) Darstellung aus 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLV).

2,0 g (0,01 Mol) XLV werden in 60 ml n-NaOH 30 Minuten am siedenden Wasserbad erwärmt. Nach wenigen Minuten färbt sich die Lösung gelb, wobei sich das Amid auflöst. Nach dem Abkühlen wird von geringen Mengen Rückstand abfiltriert und mit 2n-HCl angesäuert: der farblose Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol in Form farbloser, feiner Blättchen erhalten, die ab 270° sublimieren und bei 290-292° schmelzen. Das Produkt ist wenig löslich in Essigester, Aceton, Äther unlöslich in Wasser, gut löslich in Alkohol, Benzol, Dimethylformamid.
Ausbeute: 1,3 g (= 72 % d. Th.)

4,495 mg Substanz 8,730 mg CO_2 1,740 mg H_2O
2,999 mg Substanz 0,433 ccm N 30°/714 mm

$C_8H_8N_2OS$ (180,23) Ber.: C 53,32 H 4,47 N 15,54
Gef.: C 53,00 H 4,33 N 15,28

b.) Darstellung aus 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d] pyrimidin-4(3H)-on (LXII).

1,0 g (0,005 Mol) LXII werden mit 2 ml konz. HCl und 20 ml

Wasser auf 90° erwärmt, wobei LXII in Lösung geht. Unter Eiskochsalzkühlung werden 5 ml einer n-$NaNO_2$ Lösung zugetropft und 20 Minuten bei 0° aufbewahrt. Dabei läßt sich eine deutliche Änderung der Kristallform beobachten. Auf Zugabe von 50 ml 2n-NaOH löst sich das Produkt fast vollständig auf, es wird filtriert und mit Eisessig angesäuert; ein farbloser Niederschlag fällt aus, der nach einiger Zeit abgesaugt wird. Aus Methanol ergeben sich farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 290-292°.
Ausbeute: 0,6 g (= 66 % d. Th.)

4,622 mg Substanz 9,010 mg CO_2 1,830 mg H_2O
2,998 mg Substanz 0,425 ccm N 24°/722 mm
9,094 mg Substanz 11,630 mg $BaSO_4$

$C_8H_8N_2OS$	Ber.:	C 53,32	H 4,47	N 15,54	S 17,79
(180,23)	Gef.:	C 53,21	H 4,43	N 15,52	S 17,57

2-Phenyl-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (L).

1,3 g (0,005 Mol) 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVI) werden in 30 ml 2n-NaOH 45 Minuten zum Sieden erhitzt. Unter Gelbfärbung geht der größte Teil des Amids in Lösung. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Filtrat mit 2n-HCl angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit viel Methanol gewaschen und dann aus Butylacetat umkristallisiert: farblose Nadeln, die ab 275° sublimieren und bei 288-290° schmelzen. Das Produkt ist wenig löslich in Alkoholen, gut löslich in Dimethylformamid, unlöslich in Wasser.
Ausbeute: 0,55 g (= 46 % d. Th.)

4,012 mg Substanz 9,512 mg CO_2 1,419 mg H_2O
3,051 mg Substanz 0,326 ccm N 28°/729 mm
3,362 mg Substanz 1,316 mg SO_4

$C_{13}H_{10}N_2OS$	Ber.:	C 64,44	H 4,16	N 11,56	S 13,23
(242,31)	Gef.:	C 64,70	H 3,95	N 11,63	S 13,07

2-Methyl-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LI).

1,3 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-amid (XLVII) werden 30 Minuten mit 50 ml 2n-NaOH zum Sieden erhitzt. Unter Gelbfärbung löst sich der größte Teil des Amids. Nach dem Abkühlen wird filtriert und mit 2n-HCl angesäuert. Der fast farblose Niederschlag wird aus Butylacetat in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 304-310° erhalten. Das Produkt ist wenig löslich in Alkoholen, Aceton, gut löslich in Dimethylformamid und unlöslich in Wasser.
Ausbeute: 0,80 g (= 67 % d. Th.)

4,108 mg Substanz 9,710 mg CO_2 1,520 mg H_2O
2,960 mg Substanz 0,319 ccm N 28°/720 mm
2,821 mg Substanz 1,120 mg SO_4

$C_{13}H_{10}N_2OS$	Ber.:	C 64,44	H 4,16	N 11,56	S 13,23
(242,31)	Gef.:	C 64,51	H 4,14	N 11,58	S 13,26

2-Styryl-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LII).

0,45 g (0,0025 Mol) 2,6-Dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (XLIX) werden mit 3 ml Benzaldehyd 5 Stunden auf 190-210° erhitzt. Es wird abgekühlt, etwas Petroläther zugesetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert: leicht gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 268-270°, die sich gut in Aceton, Benzol, Essigester lösen und unlöslich in Äther und Wasser sind.
Ausbeute: 0,5 g (= 74 % d. Th.)

4,094 mg Substanz 10,132 mg CO_2 1,684 mg H_2O
2,539 mg Substanz 0,247 ccm N 27°/720 mm
4,140 mg Substanz 3,520 mg $BaSO_4$

$C_{15}H_{12}N_2OS$	Ber.:	C 67,14	H 4,51	N 10,44	S 11,95
(268,34)	Gef.:	C 67,55	H 4,60	N 10,49	S 11,68

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIII).

2,1 g (0,01 Mol) 2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-methyl-

thiophen (XI) werden in 16 ml Methanol gelöst und mit 4 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 3 Stunden auf 80-90° erwärmt. Es wird abgekühlt, mit 20 ml Wasser verdünnt, filtriert und der kristalline Niederschlag mit Äther gewaschen. Das Hydrazid löst sich sehr gut in Alkoholen, Aceton, Chloroform, gut in Essigester, Benzol, heißem Wasser, verdünnter Salzsäure und heißer 2n-Natronlauge (unter Gelbfärbung). Es ist unlöslich in Äther und Petroläther. Aus Methanol erhält man es in farblosen, langen Nadeln vom Schmelzpunkt 193-195°.
Ausbeute: 1,5-1,6 g (= 71-76 % d. Th.)

3,254 mg Substanz 0,586 ccm N 29°/729 mm
3,568 mg Substanz 1,598 mg SO_4

$C_8H_{11}N_3O_2S$ Ber.: N 19,71 S 15,04
(213,27) Gef.: N 19,53 S 14,95

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIV).

a.) Darstellung aus 2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XVII).

2,8 g (0,01 Mol) XVII werden in 40 ml Äthanol und 20 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach etwa 1 Stunde fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt, mit etwas Wasser und dann mit Äther gewaschen wird. Umkristallisiert aus Butylacetat oder Äthanol oder Chloroform/Petroläther erhält man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 225-226°. Das Produkt ist gut löslich in Essigester, Butylacetat, Aceton, Chloroform und verdünnter NaOH, schlecht in Methanol, etwas besser in Äthanol, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.
Ausbeute: 2,4-2,6 g (= 89-95 % d. Th.)

4,646 mg Substanz 9,689 mg CO_2 1,857 mg H_2O
3,310 mg Substanz 0,467 ccm N 28°/725 mm
3,882 mg Substanz 1,357 mg SO_4

$C_{13}H_{13}N_3O_2S$ Ber.: C 56,71 H 4,76 N 15,26 S 11,65
(275,34) Gef.: C 56,71 H 4,47 N 15,23 S 11,67

b.) Darstellung aus 2-Phenyl-6-methyl-4H-Thieno [2,3-d][1,3]oxazin-4-on (XLI).

0,6 g (0,0025 Mol) XLI werden in 40 ml Äthanol mit 2 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 2,5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit etwas Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Schmelzpunkt 225-226°.
Ausbeute: 0,45 g (= 65 % d. Th.)

4,506 mg Substanz 9,386 mg CO_2 1,924 mg H_2O

$C_{13}H_{13}N_3O_2S$ (275,34) Ber.: C 56,71 H 4,76
Gef.: C 56,85 H 4,77

2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LV).

a.) Darstellung aus 2-Benzoylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XIX).

3,4 g (0,01 Mol) XIX werden in 160 ml Äthanol aufgeschlämmt und mit 20 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 3-4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag mit Äther gewaschen und aus Äthanol oder Butylacetat umkristallisiert: schwach grün gefärbte Kristalle vom Schmelzpunkt 243-246°. Das Hydrazid löst sich gut in Pyridin und Dimethylformamid, mäßig in Äthanol und Butylacetat, schlecht in Essigester. Es ist unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.
Ausbeute: 3,1 g (= 92 % d. Th.)

4,388 mg Substanz 10,263 mg CO_2 1,827 mg H_2O
9,795 mg Substanz 6,720 mg $BaSO_4$

$C_{18}H_{15}N_3O_2S$ (337,41) Ber.: C 64,08 H 4,48 S 9,50
Gef.: C 63,83 H 4,65 S 9,42

b.) Darstellung aus 2,6-Diphenyl-4H-Thieno[2,3-d][1,3] oxazin-4-on (XLIII).

0,6 g (0,002 Mol) XLIII werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 2 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 80 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0,4 g (= 59 % d. Th.)

4,000 mg Substanz 9,388 mg CO_2 1,629 mg H_2O
3,211 mg Substanz 0,359 ccm N 27°/726 mm
9,488 mg Substanz 6,560 mg $BaSO_4$

$C_{18}H_{15}N_3O_2S$ Ber.: C 64,08 H 4,48 N 12,46 S 9,50
(337,41) Gef.: C 64,05 H 4,55 N 12,15 S 9,49

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVI).

1,0 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIII) werden mit 5 ml Essigsäureanhydrid kurz am siedenden Wasserbad erwärmt und einige Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Gemisch wird mit wenig Methanol und viel Wasser angerührt, der dabei anfallende Niederschlag abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 211-213°. Die Verbindung ist gut löslich in Essigester, Chloroform, Aceton und heißem Wasser, wenig löslich in Benzol, unlöslich in Äther.
Ausbeute: 0,85 g (= 66 % d. Th.)

4,636 mg Substanz 8,030 mg CO_2 2,231 mg H_2O
3,244 mg Substanz 0,506 ccm N 27°/715 mm
2,872 mg Substanz 1,055 mg SO_4

$C_{10}H_{13}N_3O_3S$ Ber.: C 47,05 H 5,13 N 16,46 S 12,56
(255,30) Gef.: C 47,27 H 5,38 N 16,70 S 12,27

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVII).

1,4 g (0,005 Mol) 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIV) werden mit 5 ml Essigsäureanhydrid 5 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, wobei eine

deutliche Veränderung der Kristallform sichtbar wird. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und aus wässrigem Methanol umkristallisiert: farblose, lange Nadeln vom Schmelzpunkt 251-253°. Sie sind löslich in Alkoholen, Aceton, schlecht löslich in Benzol, Essigester, unlöslich in Äther und Petroläther. Ausbeute: 1,4 g (= 92 % d. Th.)

4,416 mg Substanz 9,265 mg CO_2 1,970 mg H_2O
3,162 mg Substanz 0,396 ccm N 28°/720 mm
2,236 mg Substanz 0,670 mg SO_4

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,38) Ber.: C 56,76 H 4,76 N 13,24 S 10,10
Gef.: C 57,26 H 4,99 N 13,44 S 10,00

2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-acetylhydrazid (LVIII).

0,3 g (0,001 Mol) 2-Benzoylamino-5-phenylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LV) werden mit 3 ml Eisessig 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert ein farbloser Niederschlag aus, der aus Essigester/Petroläther oder Methanol in Form feiner, farbloser Blättchen erhalten wird. Schmelzpunkt: 250-252°.
Ausbeute: 0,3 g (= 82 % d. Th.)

4,043 mg Substanz 9,374 mg CO_2 1,703 mg H_2O

$C_{20}H_{17}N_3O_3S$ (379,45) Ber.: C 63,31 H 4,52
Gef.: C 63,28 H 4,71

2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-benzalhydrazid (LIX).

1,0 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIII) werden in 6 ml Benzaldehyd 2-3 Stunden auf 170-190° erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein leicht gelbgefärbter Niederschlag aus, der mit Methylcyclohexan und Methanol gewaschen wird. (Nach Umkristallisation aus Essigester ergeben sich 0,7 g = 50 % d. Th. eines Produktes, das in Aussehen und Eigenschaften mit dem 2,6-Dimethyl-3-benzalamino-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXVIII) übereinstimmt).

Aus dem Filtrat erhält man durch Zusatz von Methylcyclohexan einen farblosen Niederschlag, der aus verdünntem Methanol umkristallisiert wird: farblose Kristalle, die bei 214-216° schmelzen. Sie sind gut löslich in Alkoholen, Essigester, Aceton, unlöslich in Methylcyclohexan, Äther und Wasser.
Ausbeute: 0,4 g (= 27 % d. Th.)

3,947 mg Substanz 8,704 mg CO_2 1,775 mg H_2O
3,146 mg Substanz 0,406 ccm N 28°/719 mm
9,599 mg Substanz 7,360 mg $BaSO_4$

$C_{15}H_{15}N_3O_2S$ Ber.: C 59,78 H 5,02 N 13,94 S 10,64
(301,37) Gef.: C 59,77 H 4,99 N 13,84 S 10,53

2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-benzalhydrazid (LX).

1,4 g (0,005 Mol) 2-Benzoylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIV) werden mit 6 ml Benzaldehyd 3 Stunden auf 170-190° erhitzt. Aus der kalten rotbraunen Lösung fällt beim Anrühren mit Methylcyclohexan ein Niederschlag aus, der aus Aceton/Wasser (9:1) in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 213-214° kristallisiert. Die Verbindung ist sehr gut löslich in Aceton, Essigester, gut löslich in Alkohol, unlöslich in Petroläther, Methylcyclohexan, Äther und Wasser.
Ausbeute: 1,4 g (= 78 % d. Th.)

4,539 mg Substanz 11,032 mg CO_2 1,905 mg H_2O
3,376 mg Substanz 0,356 ccm N 27°/720 mm
9,957 mg Substanz 6,390 mg $BaSO_4$

$C_{20}H_{17}N_3O_2S$ Ber.: C 66,10 H 4,72 N 11,56 S 8,82
(363,45) Gef.: C 66,33 H 4,69 N 11,36 S 8,80

3-Amino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXI).

1,0 g (0,005 Mol) 2-Formylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (IX) werden in 15 ml Methanol heiß gelöst und mit 10 ml 50 %igem Hydrazinhydrat versetzt und dann 32 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Dabei löst sich ein Teil des

Ausgangsprodukts auf. Es wird gut gekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen, und aus Methanol umkristallisiert: lange, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 205-207°, die sich gut in Alkoholen, Aceton, Chloroform, Benzol lösen und unlöslich in Äther und kaltem Wasser sind.
Ausbeute: 0,2 g (= 24 % d. Th.)

4,990 mg Substanz 8,495 mg CO_2 1,569 mg H_2O
3,148 mg Substanz 0,673 ccm N 27°/722 mm
2,441 mg Substanz 1,291 mg SO_4

$C_7H_7N_3OS$	Ber.:	C 46,39	H 3,89	N 23,19	S 17,69
(181,22)	Gef.:	C 46,45	H 3,51	N 23,11	S 17,65

2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII).

a.) Darstellung aus 2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-methylthiophen (XI).

2,1 g (0,01 Mol) XI werden in 10 ml Methanol mit 12 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der aus Wasser oder Methanol umkristallisiert in Form farbloser, langer Nadeln vom Schmelzpunkt 162-163° erhalten wird. Das Produkt ist gut löslich in Alkoholen, Essigester, Chloroform, Aceton, heißem Wasser und 2n-NaOH, schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in Äther und Petroläther.
Ausbeute: 1,6-1,8 g (= 82-92 % d. Th.)

4,987 mg Substanz 8,975 mg CO_2 2,150 mg H_2O

$C_8H_9N_3OS$	Ber.:	C 49,21	H 4,65
(195,25)	Gef.:	C 49,12	H 4,83

b.) Darstellung aus 2-Acetylamino-5-methylthiophencarbonsäure-(3)-hydrazid (LIII).

1,0 g (0,005 Mol) LIII werden in 50 ml Wasser und 10 ml 2n-NaOH 10-15 Minuten auf 80-90° erwärmt, wobei sich das Hydrazid alsbald auflöst. Beim Abkühlen fällt ein farbloses Produkt aus, das aus Wasser umkristallisiert bei 162-163°

schmilzt.
Ausbeute: 0,85 g (= 90 % d. Th.)

3,334 mg Substanz 0,659 ccm N 30°/728 mm

$C_8H_9N_3OS$ Ber.: N 21,52
(195,25) Gef.: N 21,33

2-Methyl-3-amino-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIII).

1,4 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-3-carbomethoxy-5-phenylthiophen (XII) werden in 40 ml Methanol mit 10 ml 50 %igem Hydrazinhydrat 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach 45 Minuten fällt ein Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wird mit 40 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 251-252°, die sich gut in Aceton, Essigester und Benzol lösen, und unlöslich in Äther und Petroläther sind.
Ausbeute: 1,1 g (= 90 % d. Th.)

4,580 mg Substanz 10,149 mg CO_2 1,780 mg H_2O
3,316 mg Substanz 0,513 ccm N 29°/715 mm
4,287 mg Substanz 1,560 mg SO_4

$C_{13}H_{11}N_3OS$ Ber.: C 60,68 H 4,31 N 16,33 S 12,46
(257,32) Gef.: C 60,47 H 4,35 N 16,45 S 12,15

2,6-Dimethyl-3-acetylaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIV).

1,0 g (0,005 Mol) 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on werden mit 4 ml Essigsäureanhydrid 10 Minuten auf 90° erwärmt, wobei das Gemisch trüb bleibt. Es wird abgekühlt und mit etwas Wasser versetzt. Erst nach intensivem Reiben mit dem Glasstab und guter Kühlung fällt ein farbloses Produkt an, das sehr gut löslich in Methanol, Essigester und heißem Wasser und unlöslich in Petroläther ist. Umkristallisiert aus Essigester/Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 170-172°.
Ausbeute: 1,0 g (= 84 % d. Th.)

4,561 mg Substanz 8,415 mg CO_2 1,840 mg H_2O
3,514 mg Substanz 0,564 ccm N 26°/721 mm
2,201 mg Substanz 0,883 mg SO_4

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ Ber.: C 50,62 H 4,67 N 17,71 S 13,51
(237,29) Gef.: C 50,35 H 4,51 N 17,49 S 13,39

2,6-Dimethyl-3-dibenzoylaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4 (3H)-on (LXV).

1,0 g (0,005 Mol) 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin -4(3H)-on (LXII) werden in 8 ml Pyridin gelöst und mit 3 ml Benzoylchlorid 5 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das Gemisch wird einige Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, in 10 ml 2n-H_2SO_4 eingerührt, die überstehende Flüssigkeit abdekantiert und der braune, schmierige Rückstand mit wenig Methanol angerührt. Nach Umkristallisation aus Methanol und Essigester erhält man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 214-216°.
Ausbeute: 0,8 g (= 40 % d. Th.)

4,793 mg Substanz 11,475 mg CO_2 1,800 mg H_2O
2,948 mg Substanz 0,287 ccm N 30°/728 mm

$C_{22}H_{17}N_3O_3S$ Ber.: C 65,49 H 4,25 N 10,41
(403,47) Gef.: C 65,34 H 4,20 N 10,51

Pikrat des 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4 (3H)-ons (LXVI).

1,0 g (0,005 Mol) 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin -4(3H)-on (LXII) werden in Methanol heiß gelöst, mit methanolischer Pikrinsäurelösung versetzt und 5-10 Minuten auf 80-90° erwärmt. Beim Abkühlen fällt ein hellgelber Niederschlag aus, der aus wenig Methanol umkristallisiert wird: hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 138-139°.
Ausbeute: 1,9 g (= 91 % d. Th.)

4,912 mg Substanz 7,155 mg CO_2 1,370 mg H_2O
3,329 mg Substanz 0,604 ccm N 26°/726 mm

$C_{14}H_{12}N_6O_8S$ (424,36) Ber.: C 39,63 H 2,85 N 19,81
Gef.: C 39,75 H 3,12 N 19,78

3-Benzalamino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXVII).

0,9 g (0,005 Mol) 3-Amino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXI) werden mit 4 ml Benzaldehyd 1,5-2 Stunden auf 130-150° erhitzt. Aus der braunen Lösung kristallisiert beim Abkühlen eine leicht gelbgefärbte Substanz aus, die aus Methanol in Form schwach gelblicher Blättchen vom Schmelzpunkt 145-147° anfällt. Das Produkt ist unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser, in kaltem Alkohol nicht besonders gut, in Benzol, Chloroform und Aceton sehr gut löslich.
Ausbeute: 1,0 g (= 74 % d. Th.)

4,814 mg Substanz 11,045 mg CO_2 1,790 mg H_2O
2,147 mg Substanz 0,772 mg SO_4

$C_{14}H_{11}N_3OS$ (269,33) Ber.: C 62,43 H 4,12 S 11,91
Gef.: C 62,61 H 4,16 S 12,00

2,6-Dimethyl-3-benzalaminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXVIII).

1,0 g (0,005 Mol) 2,6-Dimethyl-3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII) werden mit 3 ml Benzaldehyd 1,5-2 Stunden auf 130-150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das gelbrote Gemisch mit etwas Methanol angerührt, der Niederschlag abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert: schwach gelbe lange Nadeln, die bei 201-202° schmelzen und die gleichen Lösungseigenschaften aufweisen wie LXVII.
Ausbeute: 1,2 g (= 86 % d. Th.)

4,930 mg Substanz 11,515 mg CO_2 2,050 mg H_2O
3,224 mg Substanz 0,445 ccm N 27°/722 mm

$C_{15}H_{13}N_3OS$ (283,36) Ber.: C 63,58 H 4,62 N 14,83
Gef.: C 63,74 H 4,65 N 14,92

2-Methyl-3-benzalamino-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIX).

1,3 g (0,005 mol) 2-Methyl-3-amino-6-phenylthieno[2,3-d] pyrimidin-4(3H)-on (LXIII) werden mit 3 ml Benzaldehyd 1,5 Stunden auf 130-160° erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein leicht gelbgrüner Niederschlag aus, der aus Essigester umkristallisiert wird: farblose bis leicht braune Kristalle vom Schmelzpunkt 211-212°. Das Produkt ist gut löslich in Aceton, Essigester, Benzol, weniger gut in Alkoholen, unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser.
Ausbeute: 1,2 g (= 71 % d. Th.)

4,390 mg Substanz 11,239 mg CO_2 1,670 mg H_2O
3,175 mg Substanz 0,353 ccm N 26°/720 mm
2,185 mg Substanz 0,613 mg SO_4

$C_{20}H_{15}N_3OS$ (345,43) Ber.: C 69,54 H 4,38 N 12,17 S 9,28
Gef.: C 69,87 H 4,25 N 12,02 S 9,37

2,5-Dimethylthieno[2,3-c]isochinolin (LXX).

2,3 g (0,01 Mol) 2-Acetylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XV) werden mit 3 ml $POCl_3$ 72 Stunden auf 140-160° erhitzt. Die zu Beginn der Reaktion heftige HCl-Entwicklung läßt mit der Zeit nach. Das $POCl_3$ wird im Vakuum abgezogen, der braunschwarze, zähflüssige Rückstand mit 50 ml Methanol und 50 ml konz. HCl herausgelöst, mit Aktivkohle aufgekocht und die braune Lösung mit Ammoniak neutralisiert. Der dabei anfallende Niederschlag wird in Äther gelöst. Es wird filtriert und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 HCl-Gas eingeleitet: der etwas schmierige Niederschlag wird mit Aceton gereinigt. Es resultieren farblose, feine Kristalle, die sich bei 175° braun färben und bei 185-190° schmelzen. Das Hydrochlorid wird in Methanol aufgenommen und mit verdünntem Ammoniak neutralisiert: auf Zusatz von Wasser fällt ein farbloser Niederschlag aus, der aus verdünntem Alkohol in Form farbloser, feiner Nadeln vom Schmelzpunkt 57-59° kristallisiert. Das Produkt ist gut löslich in Alkoholen, Äther, Aceton, Eisessig und Benzol.
Ausbeute: 0,15 g (= 7 % d. Th.)

Zur Charakterisierung wird das Pikrat durch Aufkochen von LXX in methanolischer Pikrinsäure hergestellt. Es kristallisieren gelbe Blättchen aus, die bei 205-206° schmelzen.

3,811 mg Substanz 7,279 mg CO_2 1,183 mg H_2O

$C_{19}H_{14}N_4O_7S$ Ber.: C 51,58 H 3,19
(442,42) Gef.: C 52,13 H 3,47

2-Methyl-5-phenylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXI).

2,9 g (0,01 Mol) 2-Benzoylamino-3-phenyl-5-methylthiophen (XIX) werden mit 3 ml $POCl_3$ 72 Stunden auf 140-160° erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt genauso wie bei LXX (nur mit der Ausnahme, daß der harzige Destillationsrückstand in 40 ml Wasser und konz. Ammoniak aufgenommen wird). Das Hydrochlorid gewinnt man in Form leicht gelber Kristalle, die sich bei 75-76° entfärben und bei 82-83° schmelzen. Es wird in methanolischer Lösung mit verdünntem Ammoniak neutralisiert: auf Zusatz der doppelten Menge Wasser fällt ein farbloser Niederschlag aus, der aus verdünntem Methanol umkristallisiert wird. Die farblosen feinen Nadeln schmelzen bei 82-83°. Sie lösen sich gut in Alkoholen, Äther, Petroläther, Benzol, Aceton und Eisessig.
Ausbeute: 0,3 g (= 11 % d. Th.)

Die Verbindung wird als Pikrat in Form hellgelber Blättchen vom Schmelzpunkt 210-211° charakterisiert.

4,288 mg Substanz 8,944 mg CO_2 1,292 mg H_2O

$C_{24}H_{16}N_4O_7S$ Ber.: C 57,14 H 3,20
(504,49) Gef.: C 56,93 H 3,37

2-Phenyl-5-methylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXII).

1,5 g (0,005 Mol) 2-Acetylamino-3,5-diphenylthiophen (XVI) werden mit 1,7 ml $POCl_3$ 27 Stunden auf 140-160° erhitzt. Nach Abzug des $POCl_3$ im Vakuum wird der braunschwarze Rückstand in 40-60 ml Methanol und 20 ml konz. HCl mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert und das braungelbe Filtrat mit verdünntem

Ammoniak neutralisiert. Nach einiger Zeit wird der Niederschlag abgesaugt, in Äther gelöst, filtriert und in der ätherischen Lösung durch Einleiten von trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid ausgefällt: leicht gelb gefärbte Kristalle, die bei 168-169° schmelzen. Das Hydrochlorid wird in methanolischer Lösung mit verdünntem Ammoniak neutralisiert: der dabei anfallende flockige Niederschlag aus verdünntem Methanol umkristallisiert: farblose, rechteckige Blättchen vom Schmelzpunkt 107-108°. Das Produkt ist gut löslich in Methanol, Äther, Aceton und Petroläther.
Ausbeute: 0,35 g (= 25 % d. Th.)

4,922 mg Substanz 14,042 mg CO_2 2,110 mg H_2O

$C_{18}H_{13}NS$ (275,38) Ber.: C 78,51 H 4,76
Gef.: C 77,86 H 4,79

Durch Aufkochen vom LXXII in methanolischer Pikrinsäure erhält man ein Pikrat, das in Form gelber Nadeln vom Schmelzpunkt 245° kristallisiert:

4,554 mg Substanz 9,475 mg CO_2 1,397 mg H_2O

$C_{24}H_{16}N_4O_7S$ (504,49) Ber.: C 57,14 H 3,20
Gef.: C 56,75 H 3,43

2,5-Diphenylthieno[2,3-c]isochinolin (LXXIII).

0,7 g (0,002 Mol) 2-Benzoylamino-3,5-diphenylthiophen (XX) werden mit 1,5 ml $POCl_3$ 20 Stunden auf 150-170° erhitzt. Das überschüssige $POCl_3$ wird im Vakuum abgezogen, der gelblich braune Rückstand in einem Gemisch von Methanol und konz. HCl (etwa 3:1) aufgenommen, mit Aktivkohle aufgekocht und filtriert. Aus dem gelben Filtrat kristallisieren gelbe, lange Nadeln aus, die sich bei 90° entfärben und bei 136° schmelzen. Das auf diese Weise gewonnene Hydrochlorid wird in Methanol mit verdünntem NH_3 neutralisiert: der farblose Niederschlag fällt aus 90 %igem Methanol in Form farbloser, langer Nadeln vom Schmelzpunkt 141-142° an. Das Produkt ist gut löslich in Alkoholen, Aceton, Äther, Petroläther, Benzol, Pyridin,

Dioxan und Eisessig.
Ausbeute: 0,45 g (= 67 % d. Th.)

4,123 mg Substanz 12,324 mg CO_2 1,741 mg H_2O
3,171 mg Substanz 0,127 ccm N $28^{\circ}/716$ mm
4,087 mg Substanz 1,125 mg SO_4

$C_{23}H_{15}NS$	Ber.:	C 81,86	H 4,48	N 4,15	S 9,50
(337,45)	Gef.:	C 81,54	H 4,72	N 4,28	S 9,19

Das auf die gleiche Art wie unter LXXII hergestellte Pikrat kristallisiert in Form hellgelber, langer Nadeln vom Schmelzpunkt 206-207° (unter Zersetzung).

4,488 mg Substanz 10,169 mg CO_2 1,439 mg H_2O

$C_{29}H_{18}N_4O_7S$	Ber.:	C 61,48	H 3,20
(566,56)	Gef.:	C 61,82	H 3,58

Literaturverzeichnis.

1) O.STADLER Ber. dtsch. chem. Ges. 18,1490 (1885)

2) W.STEINKOPF, G.LÜTZKENDORF Liebigs Ann. Chem. 403, 17 (1914)

3) O.DANN Ber. dtsch. chem. Ges. 76,419 (1943)
Chem. Ber. 82, 72 (1949)

4) C.D.HURD, K.L.KREUZ J. Am. Chem. Soc. 74, 2965 (1952)

5) S.NISHIMURA, T.KITIGAWA, E.IMOTO Nippon Kagaku Zasshi 82, 1543 (1961)

6) TH.CURTIUS, H.THYSSEN J. prakt. Chem. (2) 65, 5 (1902)

7) B.R.BAKER, J.P.JOSEPH, R.E.SCHAUB, F.J.McEVOY, J.H. WILLIAMS J. Org. Chem. 18, 138 (1953)

8) P.CHABRIER, B.TCHOUBAR, S.LE TELLIER-DUPRE Bull. soc. chim. France 1946, 332

9) H.FIESSELMANN Ang. Chem. 73, 537 (1961)

10) M.SCHNEIDER Diss., Univ. Erlangen 1960

11) K.GEWALD Ang. Chem. 73, 114 (1961)

12) R.RIPPEL Diss., Univ. Erlangen 1964

13) K.GEWALD Z. Chem. 2,305 (1962)

14) W.J.MIDDLETON, V.A.ENGELHARDT, B.S.FISHER J. Am. Chem. Soc. 80, 2822 (1958)

15) Ya.L.GOL'DFARB, M.M.POLONSKAYA, B.P.FABRICHNYI, I.F. SHALAVINA Doklady Akad. Nauk. SSSR 126, 86 (1959)
C.A. 53, 21872 f (1959)

16) E.CAMPAIGNE, W.L.ARCHER J. Am. Chem. Soc. 75, 989 (1953)

17) W.E.PARHAM, J.NICHOLSON, V.TRAYNELIS J. Am. Chem. Soc. 78, 853 (1956)

18) S.NISHIMURA, T.KAWASAKA, E.IMOTO Nippon Kagaku Zasshi 82, 1686 (1961)

19) P.CHABRIER, B.TCHOUBAR Compt. rend. 220, 780 (1945)

20) J.CYMERMANN-CRAIG, D.WILLIS J. Chem. Soc.(London) 1955, 1071

21) W.KEESS Diss. Univ. Erlangen 1961

22) E.B.KNOTT J. Chem. Soc.(London) 1947, 1190

23) C.F.H.ALLEN, R.K.KIMBALL Org. Synth. Coll. Vol. II, 498

24) R.B.DAVIS J. Org. Chem. 24, 880 (1959)

25) E.KNOEVENAGEL Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4070 (1904)

26) A.LAPWORTH J. Chem. Soc. (London) 83, 995 (1903)

27) B.E.BETTS, W.DAVY J. Chem. Soc. (London) 1958, 4193

28) HUAN Bull. soc. chim. France [5], 5, 1345 (1938)

29) S.RUHEMANN J. Chem. Soc. (London) 85, 1456 (1904)

30) T.KLOBB Ann. Chimie Physique [7] 10, 109 (1897)

31) J.F.THORPE J. Chem. Soc. (London) 91, 1005 (1907)

32) F.KORTE, K.TRAUTNER Chem. Ber. 95, 307 (1962)

33) E.CAMPAIGNE Chem. Revs. 39, 31 (1946)

34) F.E.CONDRO, E.T.HINKEL, A.FASSERO, R.L.SHRINER J. Amer. Chem. Soc. 59, 230 (1937)

35) K.KINDLER Liebigs Ann. Chem. 431, 187 (1923)

36) H.GAULT, L.KLEES Bull. soc. chim. France [4], 39, 1017 (1926)

37) H.FRANZEN Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2465 (1909)

38) W.STEINKOPF, J.P.MÜLLER Liebigs Ann. Chem. 448, 210(1926)

39) N.I.PUTOHKIN, V.J.YAKOVLEV Doklady Akad. Nauk. SSSR 98, 89 (1954); C.A. 49, 12431 c (1955)

40) V.N.IVANOVA Zhur. Obshchei Khim. 28, 1232 (1958) C.A. 52, 20114 f (1958)

41) C.FINZI, V.FURLOTTI Gazz. Chim. Ital. 45, II, 290 (1915)

42) H.SCHREIBLER, E.KEINTZEL, K.FALK Chem. Ber. 87, 1184 (1954)

43) N.I.PUTOHKIN, V.I.YAKOVLEV Sbornik Nauch. Trudov, Kuibyshev. Ind. Inst. im V.V. Kuibysheva Nr. 5, 254 (1955); C.A. 51, 16420 (1957)

44) C.FINZI Gazz. Chim. Ital. 60, 159 (1930)

45) E.B.TOWNE, W.H.MOORE, J.B.DICKEY US Pat. 2827450, 2825726, 2827451; C.A. 52, 9163 g, 17727 f (1958)

46) J.B.DICKEY J. Soc. Dyers Col. 74, 123 (1958)

47) E.KNOEVENAGEL Ber.dtsch. chem. Ges. 23, 2994 (1890)

48) A.HANTZSCH, E.JOCHEM Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3338 (1901)

49) N.KORNBLUM Org. Synth. 21, 30 (1941)

50) E.BAUMANN, E.FROMM Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 890 (1895)

51) R.KNERR Diss., Univ. Erlangen 1958

52) ST.v.NIEMENTOWSKI J. prakt. Chem. [2] 51, 564 (1895)

53) J.F.MEYER, E.C.WAGNER J. Org. Chem. 8, 239 (1943)

54) A.M.PATTERSON, L.T.CAPELL, D.F.WALKER "The Ring-Index" 2. Ed. 1959

55) M.M.ENDICOTT, E.WICK, M.L.MERCURY, M.L.SHERRILL J. Am. Chem. Soc. 68, 1299 (1946)

56) A.BUZAS, C.HOFFMANN Bull. soc. chim. France 26, 1889 (1959)

57) H.STEPHEN, G.WADGE J. Chem. Soc. (London) 1956, 4420

58) E.S.WALLIS, J.F.LANE Org. Reactions III, 268 (1947)

59) E.CAMPAIGNE, P.A.MONROE J. Am. Chem. Soc. 76, 2447 (1954)

60) P.A.PETJUNIN, JU.W.KOSHENIKOW Sow. J. allg. Chem. 30 (92), 2352 (1960); C. 1963, 2833

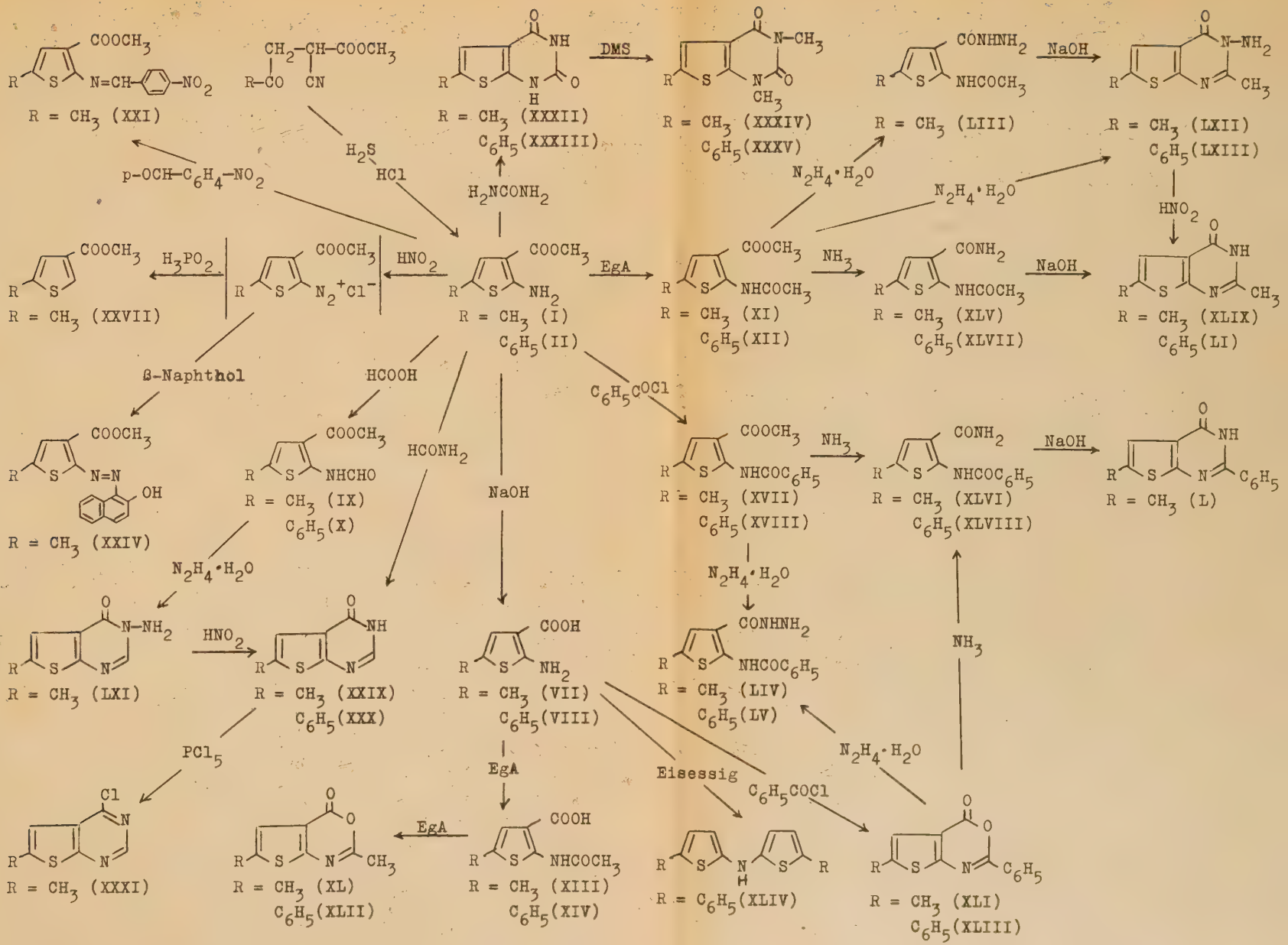
61) G.HELLER J. prakt. Chem. 111, 36 (1925)

62) M.T.BOGERT, G.D.BEAL, C.G.AMEND J. Am. Chem. Soc. 32, 1654 (1910)

63) M.T.BOGERT, R.GORTNER J. Am. Chem. Soc. 31, 944 (1909)

64) G.T.MORGAN, L.P.WALLS J. Chem. Soc.(London) 1931, 2447

65) R.S.THEOBALD, K.SCHOFIELD Chem. Revs. 46, 175 (1950)



Die wichtigsten Reaktionen der 2-Aminothiophencarbonsäure-(3)-ester

L e b e n s l a u f .

Ich wurde am 24. Juni 1931 als Sohn des Volkswirts Dr. Gerhard Klau und seiner Ehefrau Grete, geb. Edelmann in Niederwiesenthal, Kr. Löwenberg/Schlesien geboren.

Ostern 1938 trat ich in die Volksschule zu Sondershausen/ Thüringen ein. Von September 1941 bis Juli 1944 besuchte ich die Oberschule in Prag, von August 1944 bis März 1945 die Oberschule in Hemer/Westfalen und ab März 1946 die Oberrealschule zu Fürth/Bayern, an der ich im Juli 1950 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1950/51 begann ich das Chemiestudium an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg. Seit dem Wintersemester 1951/52 bin ich an der Universität Erlangen immatrikuliert. Ich unterzog mich der Diplom-Chemiker-Vorprüfung am 2. Dezember 1954 und der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung am 17. Dezember 1959.

Während meines Studiums war ich in den Semesterferien als Werkstudent tätig. Von Januar 1956 bis März 1958 gehörte ich dem AStA der Universität Erlangen als Finanzreferent an. Von Mai 1962 bis Juli 1963 hatte ich eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen - Nürnberg inne.

Seit 9. Dezember 1960 bin ich mit Hedwig Pölloth, Tochter des Diplom-Kaufmanns Karl Pölloth und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Hamann verheiratet.

Fotodruck

– Wiltrud Hogl, Erlangen Brüxer Straße 9, Telefon 16 36 –